



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Prot. n. 21866-U del 03.06.2025

RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

ANNO 2024





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 2024	pag. 5
▪ 5 x 1000 anno 2023	pag. 6
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 7
▪ SS Grants Office	pag. 8
<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. 14</i>
<i>Progetti Europei e Internazionali</i>	<i>pag. 17</i>
<i>Charities nazionali</i>	<i>pag. 18</i>
<i>Charities internazionali e altri Enti</i>	<i>pag. 20</i>
<i>Finanziamenti da privati/donazioni</i>	<i>pag. 20</i>
<i>Applicativo Doc2Res</i>	<i>pag. 22</i>
<i>Attività di ricognizione</i>	<i>pag. 22</i>
▪ Comitato Etico Territoriale Lombardia 3 e Sperimentazioni Cliniche	pag. 23
▪ SS. Clinical Trial Center (CTC)	pag. 36
▪ SS Technology Transfer (TTO)	pag. 47
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 62
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 62</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 64</i>
▪ SS Coordinamento Laboratori di Ricerca	pag. 68
▪ SS Terapie Cellulari e Geniche	pag. 70
▪ Ringraziamenti	pag. 78



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

Con Decreto Direttoriale del 20.12.2024 il Ministero della Salute - Dipartimento della Prevenzione, Ricerca ed Emergenze Sanitarie - ex Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione In Sanità - ha approvato la proposta formulata dalla Fondazione IRCCS circa le linee di ricerca dell'attività di ricerca corrente per il triennio 2025-2027 che, sulla base delle attuali discipline di riconoscimento (*URGENZA-EMERGENZA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO; RIPARAZIONE E SOSTITUZIONE DI CELLULE, ORGANI E TESSUTI*) rimangono invariate rispetto all'anno 2023 e cioè: 1) CARDIOLOGIA-PNEUMOLOGIA, 2) EMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA, 3) GASTROENTEROLOGIA, 4) NEUROLOGIA, 5) ONCOLOGIA, 6) OSTETRICIA E GINECOLOGIA, 7) TRAPIANTOLOGIA. Si riportano di seguito alcune tra le attività di ricerca di punta che hanno caratterizzato l'ultimo triennio 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.



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. Continua l'attività degli Advisory Boards – uno per ciascuna Area Tematica - composti da ricercatori senior e junior di alto profilo, ai quali è chiesto di esprimersi in merito a programmi di ricerca particolarmente innovativi in cui sfruttare al massimo i profili di eccellenza tecnico-scientifica delle diverse aree.

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

Nel 2024 la Fondazione IRCCS ha espletato le procedure utili alla **stabilizzazione** di n. 130 unità di personale della Ricerca Sanitaria e delle attività di supporto alla Ricerca Sanitaria (a' sensi dell'art. 3-ter del D.L. 10.05.2023, n. 51 convertito con Legge 03.07.2023). Come sempre, risulta 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 2024 risultano in attività presso la Fondazione IRCCS **n. 194** unità di personale di ricerca (**n. 86** ricercatori sanitari e **n. 108** collaboratori professionali di ricerca sanitaria).

RICERCA CORRENTE 2024 E ATTIVITA' DI SEGRETERIA SCIENTIFICA

La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le SS.CC. della Fondazione (**€ 3.000.000,00 per un totale di n. 41 progetti finanziati**), a fronte del finanziamento totale di **€ 6.038.093,32** ottenuto dal Ministero della Salute, è avvenuta secondo il criterio basato sulla produzione scientifica di ciascuna di esse, misurato utilizzando l'Impact Factor normalizzato. L'importo complessivo comprende il finanziamento per progetti ERANET e JPI e MAECI (per l'anno 2024 **€ 247.500,00**), di cui maggiore informativa è fornita nella sezione dedicata al Grant Office. Pur essendo le procedure per la selezione del personale borsista della Fondazione IRCCS in capo alla SC Gestione e Sviluppo Risorse Umane dal gennaio 2020, 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 2024 sono state istituite ed assegnate **n. 171** borse di studio di cui **27** su fondi di ricerca corrente e **n. 144** 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 ANNO 2023

L'importo introitato dalla Fondazione per l'anno 2023 è qui sotto meglio specificato:

5 X 1000 ANNO	RICERCA SANITARIA MdS	RICERCA SCIENTIFICA MUR	TOTALE
2023	€ 423.426,16	€ 89.263,36	€ 512.689,52

Di seguito indichiamo i progetti finanziati nell'anno 2024 con fondi introitati negli anni 2021-2022:

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 gastrointe-stinali 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 Enovascular 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

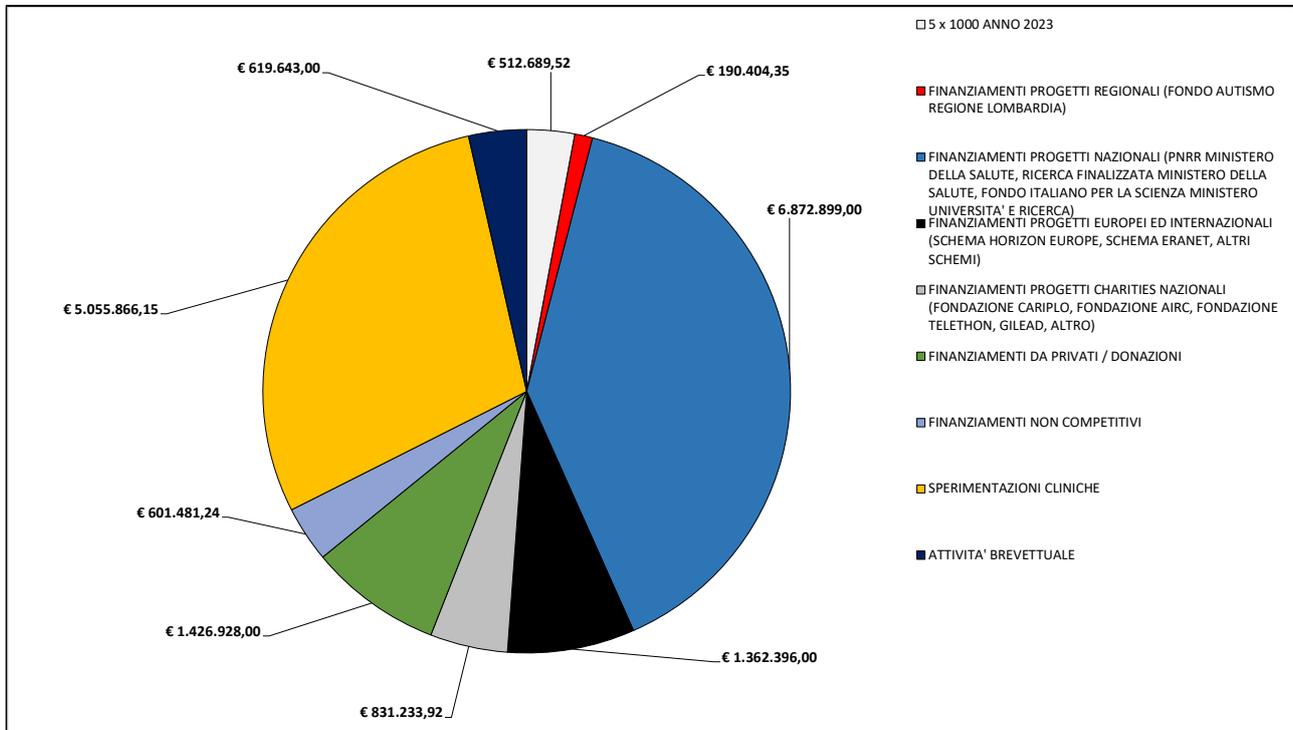
ALTRI FONDI DI RICERCA

Il totale dei finanziamenti acquisiti dalla Fondazione extra Ricerca Corrente nell'anno 2024 è stato pari a € **17.473.541,18 (Fig. 1).**

FIG. 1	2024
5 x 1000 ANNO 2023	512.689,52
FINANZIAMENTI REGIONALI (FONDO AUTISMO REGIONE LOMBARDIA)	190.404,35
FINANZIAMENTI PROGETTI NAZIONALI (PNRR MdS, RF, MUR)	6.872.899,00
FINANZIAMENTI PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	1.362.396,00
CHARITIES NAZIONALI	831.233,92
FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI	1.426.928,00
FINANZIAMENTI NON COMPETITIVI	601.481,24
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	5.055.866,15
ATTIVITÀ BREVETTUALE	619.643,00
TOTALE COMPLESSIVO	17.473.541,18



DISTRIBUZIONE FONDI EXTRA R.C. 2024



SS GRANT OFFICE (GO)

Nel 2024 il Grant Office ha proseguito le proprie attività continuando a garantire come di consueto consulenza e supporto ai ricercatori della Fondazione, sia nella fase di presentazione delle proposte progettuali che in tutte le attività di post-financing correlate alla gestione, al monitoraggio e alla rendicontazione dei progetti già attivi.

È stata implementata l'attività di *scouting*, che prevede la divulgazione ai ricercatori della Fondazione delle informazioni utili ai fini di incrementare il tasso di partecipazione ai bandi competitivi, mediante la newsletter informativa del Grant Office ai Direttori ed alle Segreterie delle SS.CC. ed alla mailing list dei Ricercatori, attraverso le quali vengono fornite tutte le indicazioni e le istruzioni necessarie per le *applications*; la pagina Intranet del GO dedicata ai Bandi Aperti è stata ottimizzata e corredata di Avvisi che appaiono nella Intranet aziendale, in modo che i ricercatori ed il personale interessato riescano a reperire sempre più facilmente le informazioni utili oltre ai documenti necessari, tutte le *slides* ed i video dei diversi webinar e corsi svoltisi nel corso dell'anno. In collaborazione con la SC Comunicazione è proseguita



L'attività di pubblicazione delle News sulla Intranet di Fondazione relative alle Opportunità di finanziamento in modo da darne massima visibilità.

L'attività di supporto ai Ricercatori è proseguita nel corso del 2024 anche attraverso l'organizzazione di riunioni a volte in presenza a volta da remoto, calendarizzate in modo da poter fornire un servizio sempre più specifico e declinato a seconda delle esigenze dei vari momenti, in fase di *application* per la comprensione delle regole di partecipazione ai vari Bandi, per la verifica dei requisiti, per il supporto in fase di stesura di budget di progetto, e per la compilazione della documentazione richiesta dai vari Enti finanziatori in modo che venga rispettata la massima aderenza alle regole e poter così ottimizzare il livello di successo in fase di valutazione dei progetti presentati, ma anche in itinere durante tutto l'arco della vita dei progetti finanziati, in modo da trovare in concerto con i responsabili scientifici dei progetti, le migliori modalità operative in fase di richiesta proroga, rimodulazione economica, presentazione di relazioni scientifiche, poiché il Grant Office riveste il ruolo di interlocutore principale ed ufficiale con gli Enti finanziatori.

L'attivazione dell'applicativo *Doc2Res* ha impegnato nel 2024 il Grant Office, assieme ai consulenti di CBIM e PGMD, in un'intensa attività di ricognizione dei progetti già in corso che sono stati puntualmente inseriti nel database, oltre ad una fase di ideazione e creazione-test dei flussi del sistema che desse luogo al coinvolgimento, per ogni progetto presentato a bandi competitivi, di tutti gli Uffici competenti in Direzione Scientifica in fase di *pre-submission* per la verifica di fattibilità delle ricerche; questo ha comportato la necessità di presenziare a numerose riunioni organizzative sia con gli sviluppatori che con alcuni ricercatori che hanno fornito disponibilità in questa fase di test.

E'proseguita l'attività di condivisione dati/informazioni fra il GO ed i vari uffici della Direzione Scientifica competenti per gli aspetti correlati alle ricerche, oltre che con la SC Gestione e Sviluppo Risorse Umane, con la SC Sistemi Informativi e con la SC Gestione Economico Finanziaria per la conduzione di attività relative ai progetti finanziati.

Qui di seguito la lista delle *application* che con il supporto del Grant Office i ricercatori della nostra Fondazione hanno presentate nel corso del 2024, meglio dettagliato nella sezione dedicata,



PROGETTI DI RICERCA PRESENTATI NEL 2024 SIA COME CAPOFILA CHE COME PARTNER	
BANDO	# PROGETTI PRESENTATI
Bando MdS Ricerca Finalizzata 2024	119 (60 come Capofila, 59 partner)
Bando MdS CCM 2024	2 (1 capofila, 1 partner)
Schemi ERANET 2024	19 (11 capofila, 8 partner)
Bandi Europei Schemi Vari	11 (1 capofila, 10 partner)
Bandi Cariplo 2024	23 (16 capofila, 7 partner)
Regione Lombardia - Bando Collabora e Innova	7 (1 capofila, 6 partner)
Airalzh AGYR 2024	2 (capofila)
FISM 2024	4 (2 capofila, 2 partner)
ARISLA 2023	4 (1 capofila, 3 partner)
Agenzia Spaziale Italiana	1 (partner)
Cooley's Anemia Foundation	1 (capofila)
Bandi AIRC 2024	4 (capofila)
American Fibromyalgia Syndrome Association (AFSA)	1 (partner)
Fondazione Italiana Fibrosi Cistica	2 partner
DUCHENNE PARENT PROJECT NETHERLANDS	1 (capofila)
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)	1 (capofila)
Muscular Dystrophy Association (MDA)	1 (capofila)
Societa Italiana di Pediatria (SIP)	1 (capofila)
Telethon	9 (6 capofila, 3 partner)
WWCR 2024	1 (partner)
AFM-Telethon	1 (capofila)
Bando a cascata progetto ANTHEM -PNC-PNRR	3 (2 Capofila 1 partner)
Bando BBMRI 2024	2 (Capofila)
Fondazione Just Italia	1 (partner)
Gilead Fellowship 2024	4 (capofila)
Regione Lombardia DG Welfare	1 (capofila)
Bando FRRB "Bed to Bench: the way to Innovation"	12 (3 capofila, 9 partner)
Bandi Pfizer 2024	2 (capofila)
Spinal Muscular Atrophy (SMA)	1 (capofila)
INAIL	1 (capofila)
American Society of Hematology	1 (capofila)
Zambon - Open Accelerator Zeta Cube	1 (capofila)
Human Technopole - 24-G-PILOT – National Facility for Genomics	4 (capofila)
Michael J. Fox Foundation - ASAP	1 partner
Altri schemi	4
TOTALE	254

Nel corso del 2024 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, queste ultime con il supporto dell'Ufficio Gestione Economica della Direzione Scientifica. Seguendo le regole dei vari enti finanziatori si rende necessaria la predisposizione di rendicontazioni analitiche in formato cartaceo o da compilare direttamente su appositi portali di rendicontazione; entrambe le soluzioni prevedono un attento esame dei vari dati comparativi per i quali il GO, principale interlocutore con le diverse istituzioni, si interfaccia con la SC Gestione Economico Finanziaria e con l'Ufficio Gestione Economica della Direzione Scientifica.

Nel 2024 si sono implementate le attività di consulenza che il GO offre ai ricercatori riguardo alla attività di revisione delle Relazioni Scientifiche di Progetto, per le interlocuzioni con gli Enti Finanziatori che si rendono necessarie in merito alla necessità di richieste proroga delle tempistiche, di modifica dei piani attuativi delle ricerche, di variazione del personale coinvolto nei progetti, che devono essere validate ed inviate dai nostri uffici, previa verifica dei termini, delle regole e delle modalità previsti di volta in volta.

Il monitoraggio dei progetti post-financing è una delle principali attività per le quali il GO viene quotidianamente chiamato in causa attraverso riunioni con i P.I. di progetto soprattutto per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi previsti e la verifica dell'utilizzo dei fondi, oltre che per coadiuvare i ricercatori nel trovare le migliori soluzioni alle svariate 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, enti capofila o partner, si mettono in contatto per la stesura di Convenzioni, Protocolli di Intesa, Relazioni Scientifiche e Rendicontazioni economiche. Anche nel corso del 2024 sono stati quindi organizzati numerosi incontri con tutti gli interlocutori in modo da rendere più fluide le procedure correlate a questa tipologia di attività

RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS

Il Ministero della Salute continua a favorire la costituzione di Reti tematiche per aree di competenza che determinano la costruzione di basi solide per la condivisione e la diffusione della conoscenza e lo scambio di dati e risultati scientifici. Un obiettivo delle Reti tematiche è agevolare l'accesso condiviso a tecnologie complesse, in particolare tramite la presentazione di progetti comuni, diffusi sul territorio, basati sulla realizzazione di reti che possano portare un forte miglioramento nei percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione. Nel corso del 2024 è quindi proseguita la partecipazione della nostra Fondazione alle Reti Programmatiche cui afferisce: **Rete Cardiologica, Rete Neurologica, Rete Aging e Rete Pediatrica – IDEA.**



ISTITUTI VIRTUALI DI PATOLOGIA DELLA RETE ITALIANA DEGLI IRCCS: PREVENIRE LE MALATTIE, PERSONALIZZARE LE CURE, MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI. PIATTAFORMA TECNOLOGICA PER LA CONDIVISIONE DEI DATI "HEALTH BIG DATA (HBD)" CCR-2018-23669122. La Fondazione partecipa al progetto con un importo previsto di € 120.000,00 (suddiviso in 3 anni) successivamente rimodulato a € **90.000,00** per esigenza di aderenza alle regole di rendicontazione.

Centro Coordinatore: Alleanza Contro il Cancro.

RETE CARDIOLOGICA

NOVEL RISK PREDICTION APPROACHES FOR THE PRIMARY PREVENTIONCV RISK-IT RCR 23684267

Nel corso del 2024 sono continuate le attività progettuali per la seconda annualità che prevedono un importo totale per i 5 anni di progetto di € **1.037.150,00**

Centro Coordinatore: IRCCS Policlinico San Donato

Il **Progetto UCOR** (Ufficio di Coordinamento delle Reti) RCR-2023-23684267 ha visto nel 2024 la sua definizione. La nostra Fondazione risulta inserita nel WP2 (Area Tecnico-Scientifica) del progetto UCOR riconducibile alla Associazione per lo Studio delle Malattie Cardiovascolari Rete Cardiologica (CARDIO) e contribuisce con una unità di personale **per un finanziamento di 33.000,00 euro** (Rete Rin - Centro Coordinatore: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna).

CONTO CAPITALE

Nell'ambito del bando "Conto Capitale" aperto dal Ministero della Salute proseguono le procedure di acquisizione di apparecchiature/strumentazioni relativi ai finanziamenti ottenuti già nel 2023 con le proposte di seguito riportate:

PROPOSTA n. 1

"SISTEMA DI IMAGING OPTOACUSTICO MULTISPETTRALE"

Importo: € **510.510,00**



PROPOSTA n. 2

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

Importo: € 231.239,00

La rendicontazione è prevista per il mese di settembre 2025.

CONTO CAPITALE RETI

Nell'ambito dei progetti CCR (Conto Capitale Reti) finanziati dal Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) è proseguito nel corso del 2024 il Progetto di seguito riportato:

RETE AGING

È proseguita nel 2024 la definizione del progetto dal titolo **“I-Comet – Infrastruttura tecnologica condivisa per lo sviluppo di modelli predittivi dell'invecchiamento, basati sull'intelligenza artificiale”** il cui avvio è avvenuto nel 2023 e proseguirà negli anni successivi. La nostra Fondazione è coordinata dalla Fondazione INRCA, con un importo totale previsto di € 338.000,00.

PROGETTI REGIONALI

Bando “Bed to Bench: the way to Innovation” promosso dalla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB)

Per quanto riguarda l'anno 2024, in risposta al Bando “Bed to Bench: the way to Innovation” promosso da FRRB sono stati presentati dalla Fondazione IRCCS 12 LOI di progetti di ricerca, di cui 3 come Capofila e 9 in qualità di Partner. A seguito dei risultati della prima fase valutativa, per 5 delle LOI presentate (2 come Capofila e 3 come Partner), FRRB ha chiesto la presentazione della Full Proposal.

Regione Lombardia – Collabora&Innova Open Innovation Lombardia

Nel 2024, in risposta al Bando “Collabora e Innova” promosso da Regione Lombardia, sono stati presentati dalla Fondazione IRCCS 7 progetti di ricerca, di cui 1 come Capofila e 6 in qualità di partner.



Regione Lombardia – DG Welfare Fondi per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico

Nel corso del 2024, per quanto riguarda l'ambito legato a progetti di ricerca focalizzati sui disturbi dello spettro autistico, alla Fondazione IRCCS, che riveste ruolo di Capofila, è stato assegnato 1 finanziamento pari ad **€ 190.404,35** per l'esecuzione del progetto di ricerca dal titolo "Pilot study on collaborative, comprehensive, multidimensional and quality of life tools for priority definition, shared decision making, outcome evaluation and quality of care improvement in ASD individuals and programs in real world (acronimo ASD OUTCOME)".

PROGETTI NAZIONALI

Ecosistema innovativo della salute (PNC)

Nel corso del 2024 sono continuate le attività del Grant Office, coadiuvato anche dalla Società di Consulenza Innovation Acta, di coordinamento degli aspetti amministrativi e di verifica e gestione del budget e di rendicontazione dei 43 spokes che compongono il partenariato del progetto INNOVA afferente al Bando PNC - Ecosistema innovativo della salute, che vede la nostra Fondazione nel ruolo di Hub coordinatore di progetto. Il GO ha partecipato in presenza ad incontri con i funzionari del Ministero della Salute per attività di coordinamento e di revisione delle istruzioni operative, poi condivisi con i vari uffici coinvolti di Direzione; sono stati organizzati meeting fra i WP per gli aspetti scientifici e riunioni sia in presenza che via web con gli spokes di progetto per confrontarsi riguardo le varie criticità emerse durante lo svolgimento delle attività e per la condivisione delle regole dettate dal Ministero della Salute. e sono stati creati contatti con gli stakeholders interessati alle attività progettuali, per i quali è stato organizzato a dicembre 2024 un meeting in presenza che viene ripetuto annualmente, così come il meeting annuale di progetto che vede in presenza tutti gli spokes ed i WP coinvolti nella ricerca.

CCM 2024

Nel corso del 2024 è pervenuta la notifica di un finanziamento, pari ad **€ 142.400,00** per il progetto di ricerca dal titolo "Percorsi per il SOSTegno olistico al benessere psicologico materno: Un Approccio Completo dal Preconcepimento al Postpartum (SOS-Mamma)" che vede la Fondazione IRCCS in veste di Capofila e un finanziamento pari ad **€ 110.950,00** per il progetto di ricerca dal titolo "Prevenzione e



intervento nei comportamenti autolesivi e suicidari nella rete territorio-ospedale” che vede la Fondazione IRCCS in veste di Partner.

INAIL

Nel corso del 2024 è stato ottenuto un finanziamento, pari ad **€ 71.000,00** per il progetto di ricerca dal titolo “SOSTEGNO E SVILUPPO DELLA RETE NAZIONALE DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DEI TUMORI PROFESSIONALI PER LA PREVENZIONE DEI RISCHI ONCOGENI NEI LUOGHI DI LAVORO” che vede la Fondazione IRCCS in veste di Capofila.

Bando Human Technopole

Nel 2024 i nostri ricercatori hanno presentato 4 proposte progettuali al Bando di Human Technopole - 24-G-PILOT – National Facility for Genomics, per le quali il Grant Office ha offerto supporto in fase di application, una delle proposte progettuali è risultata fra le vincitrici ed avrà accesso alle Piattaforme Tecnologiche che Human Technopole mette a disposizione per le attività proposte nella proposta progettuale.

Bando Ricerca Finalizzata

Il 24 Ottobre 2024 il Ministero della Salute ha indetto il Bando di Ricerca Finalizzata 2024 per la presentazione di progetti di ricerca di durata triennale, che abbiano un esplicito orientamento applicativo e l'ambizione di fornire informazioni potenzialmente utili ad indirizzare le scelte del Servizio sanitario nazionale, dei pazienti e dei cittadini. Il Bando prevede differenti tipologie progettuali: *Finalizzata Ordinaria*, *Giovani Ricercatori*, progetti *Co-Finanziati* e *Starting Grant*. Relativamente alle tipologie Finalizzata Ordinaria, Giovani Ricercatori e progetti Co-Finanziati la presentazione delle proposte progettuali è suddivisa in due fasi: la prima fase prevede la presentazione da parte dei Ricercatori di una *Letter of Intent* (LOI) e solo dopo il superamento della fase del Triage si è invitati alla presentazione del progetto completo. La Fondazione ha visto una grande partecipazione di Ricercatori nelle tipologie Finalizzata Ordinaria, Giovani Ricercatori e progetti Co-Finanziati e nei primi giorni del mese di dicembre 2024 sono state presentate al Grant Office 115 applications in fase di LOI di cui n. 56 come capofila e n. 59 come partner;



Relativamente alla tipologia Starting Grant invece, le proposte progettuali prevedono sin da subito la scrittura completa del progetto e nel mese di dicembre 2024 sono state presentate al GO n. 5 proposte progettuali, delle quali poi n.4 sono state validate all'invio al MdS.

Risulta evidente un elevatissimo incremento del numero di applications rispetto al precedente Bando del 2021 che aveva visto un numero di 67 progetti presentati contro i 119 presentati a questo bando.

Le valutazioni dei progetti presentati per il Bando RF 2024 saranno completate dal MdS nel corso del 2025.

PROGETTI FINANZIATI SU FONDI PNRR

Secondo Bando PNRR finanziato da Ministero della Salute.

I Progetti PNRR del secondo Bando finanziato dal Ministero della Salute aperti nel 2023 hanno visto coinvolta la nostra Fondazione, con 11 progetti risultati vincitori come Capofila (finanziamento totale per Policlinico € **4.391.625,00**) e con 5 progetti come partner (finanziamento totale per Policlinico € **1.175.047,00**) Queste ricerche hanno iniziato le attività progettuali nel mese di agosto del 2024. Il GO ha garantito nel corso del 2024 la corretta predisposizione di tutte le attività di convenzionamento correlate, supportando i PI e le istituzioni partner con riunioni dedicate.

Bando PNRR MUR ANTHEM

Il GO, ha fornito supporto ai ricercatori che hanno partecipato al Bando a cascata progetto ANTHEM: "AdvaNced Technologies for Human-centrEd Medicine" relativo al Piano nazionale per gli investimenti complementari al PNRR -PNC, su fondi erogati dalle Università finanziati dal MUR pubblicato nel mese di maggio del 2024 al quale hanno partecipato per la Fondazione IRCCS n. 2 ricercatori come Capofila e n. 1 ricercatore come partner, che sono tutti risultati meritevoli di finanziamento.

Bando PNRR BBMRI "CARATTERIZZAZIONE DELLE COLLEZIONI BIOBANCATE IN BBMRI.it"

Il Bando per progetti finanziati attraverso il fondo PNRR Missione 4, "Istruzione e Ricerca" - Componente 2, "Dalla ricerca all'impresa" - Linea di investimento 3.1, "Fondo per la realizzazione di un sistema integrato di infrastrutture di ricerca e innovazione", finanziato dall'Unione europea, che mira a rafforzare la rete di biobanche italiane che fanno parte dell'infrastruttura di ricerca BBMRI.it, ha visto nel 2024 la



partecipazione di 2 nostri ricercatori che sono entrambi risultati meritevoli di finanziamento per le loro attività

PROGETTI EUROPEI E INTERNAZIONALI

HORIZON EUROPE ED ALTRI SCHEMI

Nel corso del 2024 sono state presentate 11 richieste di partecipazione a progetti europei (Horizon e altri Bandi) 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 è stato inoltre organizzato nel corso del 2024 un Workshop formativo in presenza dal titolo: "*Strumenti di Progettazione e selezione dei bandi aperti*" al quale 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 2024, sono stati presentati n. 11 progetti di ricerca e si è avuta notifica di finanziamento per 3 progetti (uno con application nel 2023 e due con application nel 2024), nei quali la Fondazione riveste il ruolo di partner con un finanziamento complessivo pari ad **€ 962.396,00**

ERANET

Nel primo trimestre del 2024 si sono aperti gli annuali bandi a schema ERANET, che hanno registrato una consistente partecipazione da parte dei ricercatori, superiore a quanto registrato nell'anno precedente. Il GO ha gestito n. 19 *applications* (n. 11 come ente capofila e n. 8 come partner) così distribuite:

- n. 3 applications al bando NANOTECMEC (Nano and advanced technologies for disease prevention, diagnostic and therapy)
- n.1 application al bando NUTRIBRAIN (Modulation of Brain Ageing through Nutrition and Healthy Lifestyle)
- n. 3 applications al bando NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research)



- n. 2 applications al bando JPIAMR (Antimicrobial resistance)
- n. 4 applications al bando JPND (Neurodegenerative Disease Research)
- n. 6 applications al bando EP PERMED (Personalised Medicine)

Di questi progetti, uno è risultato meritevole di finanziamento per una quota totale di **€ 400.000,00**

CHARITIES NAZIONALI

Fondazione Cariplo – OK ELE SISTEMATO 2024

Nel 2024 i ricercatori della nostra Fondazione hanno presentato 23 proposte progettuali in risposta ai bandi indetti da Fondazione Cariplo, in particolare:

- n. 12 *applications* al bando Giovani Ricercatori (n. 8 come capofila e n. 4 come partner). Dei progetti presentati, uno ha ricevuto notifica di finanziamento per una quota di **€ 20.130,00**
- n. 10 *applications* al bando Inequalities Research (8 come capofila e 2 come partner), di cui uno risultato assegnatario di finanziamento per una quota di **€ 86.553,92**
- n. 1 *application* al bando Data Science for Health come partner

Nel corso del 2024 abbiamo ricevuto la notifica di finanziamento anche per un altro progetto presentato in una precedente edizione, con un finanziamento complessivo di **€ 50.000,00**

Fondazione AIRC

Nel 2024 la nostra Fondazione ha presentato 4 progetti di ricerca: n.1 nell'ambito del Bando "Investigative Grant (IG) 2024", n.2 nell'ambito del Bando "My First AIRC Grant (MFAG) 2024", n.1 nell'ambito del Bando "Next Gen Clinician Scientist 2024"

Dei suddetti progetti presentati, è risultato assegnatario di finanziamento n.1 progetto di ricerca nella tipologia My First AIRC Grant (MFAG) con un finanziamento di **€ 499.675,00**

Nel corso del 2024 ha avuto inizio n.1 progetto di ricerca tipologia Startup, risultato vincitore del precedente del Bando Startup 2023, con un finanziamento assegnato di € 999.982,50.

Fondazione Just Italia

Nel 2024 la Fondazione IRCCS ha presentato 1 progetto di ricerca nella veste di Partner.



Fondazione Telethon

Nel 2024 la Fondazione IRCCS ha presentato 9 progetti di ricerca nell'ambito di differenti bandi promossi dalla Fondazione Telethon dei quali 6 in veste di Capofila e 3 in veste di Partner. Dei suddetti progetti presentati, sono risultati assegnatari di finanziamento 2 progetti che vedono la Fondazione IRCCS in veste di Partner per una somma complessiva di **€ 29.975,00**.

Agenzia Spaziale Italiana

Nel corso del 2024 è stata inviata da parte dei ricercatori della nostra Fondazione una application in qualità di partner di progetto per il Bando ASI 2024 "Progetti ed esperimenti scientifici nell'ambito della Bio-Medicina spaziale" ancora in fase di valutazione.

Onlus Associazione Italiana Ricerca Alzheimer (Airalzh)

Nel 2024, nell'ambito del Bando "Airalzh Grants for Young Researchers (AGYR) 2024" promosso dalla Onlus Airalzh sono stati presentati 2 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, ora in fase di valutazione

Gilead

Nel 2024, Gilead Sciences S.R.L ha promosso il Bando Fellowship Program 2024, sono state presentate 4 proposte progettuali in veste di capofila dalla nostra Fondazione, 3 delle quali sono poi rientrate nella rosa dei finanziati per una somma totale di **€ 89.900,00** (€ 30.000,00 – € 30.000,00 - € 29.900,00)

Zambon

Nel 2024 Zambon ha promosso il Bando Open Accellerator Zeta Cube per il quale è stata presentata 1 proposta progettuale in veste di Capofila dalla nostra Fondazione IRCCS.



Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (ARISLA), Società Italiana Pediatria (SIP), Associazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), Fondazione Italiana Fibrosi Cistica (FFC)

Nel 2024, nell'ambito dei bandi promossi da ARISLA, SIP, FISM, FFC sono state presentate rispettivamente 4, 1, 4 e 2 progettuali che vedono la Fondazione nella veste sia di Capofila che di Partner. Dei suddetti progetti presentati, è risultato assegnatario di un finanziamento pari a € 50.000,00 quello presentato a SIP e che vede la Fondazione IRCCS in veste di Capofila.

APMARR Premio Alessio Mustich

Nel corso del 2024 abbiamo ricevuto la notifica di finanziamento per un progetto presentato nell'ambito del Premio Alessio Mustich, con un finanziamento pari a € 5.000,00.

CHARITIES INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI

Nel corso del 2024 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 Michael J. Fox Foundation (1 progetto nella veste di Partner), la Muscular Dystrophy Association (MDA) (1 progetto nella veste di Capofila), la Worldwide Cancer Research (WWCR) (1 progetto nella veste di Partner), la American Society of Hematology (1 progetto nella veste di Capofila), la American Fibromyalgia Syndrome Association (AFSA) (1 progetto nella veste di Partner), la Duchenne Parent Project Netherland (1 progetto nella veste di Capofila), la The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (1 progetto nella veste di Capofila), la AFM-Telethon (1 progetto nella veste di Capofila), la Spinal Muscular Atrophy (SMA) (1 progetto nella veste di Capofila). Altre 2 proposte progettuali in veste di Capofila sono state presentate nell'ambito di Bandi promossi da Pfizer.

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 2024 la Fondazione ha introitato l'importo complessivo di € 1.426.928,00 (donazioni accettate e confermate per la ricerca scientifica anno 2024).



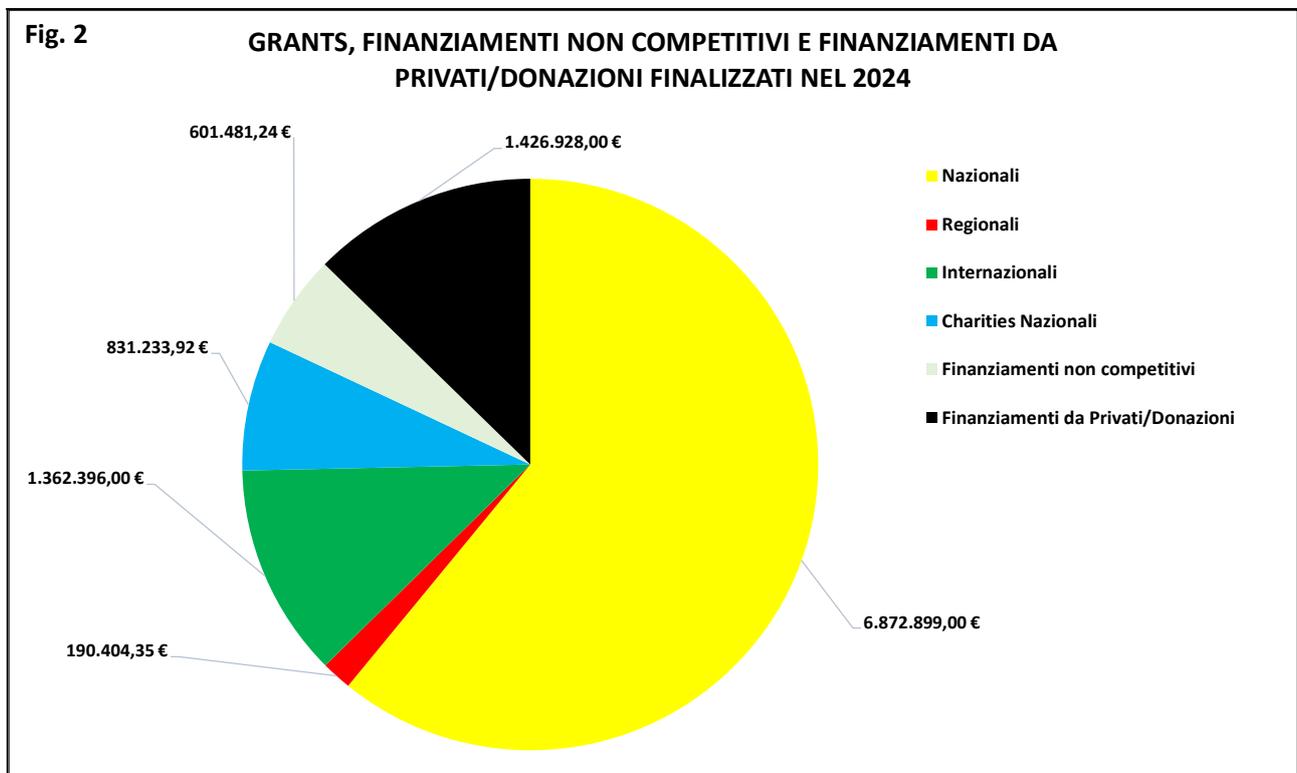
FINANZIAMENTI NON COMPETITIVI

Nell'anno 2024 la Fondazione ha svolto diverse attività di ricerca, in collaborazione con enti privati o su commissione degli stessi, perseguendo le proprie finalità di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, in conformità a quanto previsto dall'art. 2 del proprio Statuto.

In particolare, grazie alle proprie e competenze tecniche ed expertise scientifiche, alla Fondazione è stato richieste di condurre, in modalità non esclusiva o escludente, analisi e indagini di carattere scientifico, nonché calibrazioni di strumenti e validazioni di kit, da enti privati, comprese le principali società farmaceutiche di rilevanza internazionale.

Per la conduzione delle suddette attività di ricerca la Fondazione ha ricevuto un corrispettivo economico di importo complessivo pari a **€ 601.481,24**.

Nella Fig. 2 qui di seguito, grafico relativo alla distribuzione di Grants e Finanziamenti dell'anno 2024:





PROGETTI DI RICERCA – NOTIFICA FINANZIAMENTO SIA COME CAPOFILA CHE COME PARTNER		
BANDO	# PROGETTI FINANZIATI	QUOTA
Bandi Cariplo	3	156.683,92
AIRC	1	499.675,00
Schema ERANET	1	400.000,00
INAIL	1	71.000,00
Regione Lombardia – Fondo per l'Autismo	1	190.404,35
CCM 2024	2	253.350,00
Ministero della Salute – PNRR SECONDO BANDO	16	5.566.672,00
Bando di Human Technopole - 24-G-PILOT	1	0
Bando SIP	1	50.000,00
APMARR Premio Alessio Mustich	1	5.000,00
Horizon Europe ed altri schemi	3	962.396,00
BANDO ANTHEM	3	981.877,00
Gilead	3	89.900,00
Telethon	2	29.975,00
RC RETI (RETE CARDIOLOGICA E RETE ALLEANZA CONTRO CANCRO)	2	1.160.150,00
TOTALE	41	10.417.083,27

APPLICATIVO Doc2Res

Nel 2024 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

Una attività che impegna il GO nel corso dell'anno 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 2024 il GO è stato, come negli anni precedenti, 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.

ATTIVITÀ DELLA SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA ED AMMINISTRATIVA COMITATO ETICO TERRITORIALE LOMBARDIA 3 IN MATERIA DI 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 “afferenti” 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 ad 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 07 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 prima seduta valutativa si è svolta in data 12 luglio 2023.

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 dei 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/richieste 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.

Con DGR n. XII/1873 del 12/02/2024 “Determinazioni concernenti la nomina dei componenti dei Comitati Etici di Regione Lombardia ex DM Salute 30 gennaio 2023” e successive integrazioni Regione Lombardia ha nominato i Componenti dei 6 Comitati Etici Territoriali regionali.

Per effetto della nomina regionale e del successivo insediamento dei CET sono cessati dalla loro carica i Componenti del CET Lombardia 3 nominati da Regione Lombardia, in via provvisoria, per il tramite della DGR n. XII/281/2023.

Il CET Lombardia 3, nominato da Regione in via provvisoria per tramite della DGR n. XII/281/2023 ed insediatosi in data 7 giugno 2023, ha effettuato l'ultima seduta in data 23/01/2024.

In data 24/02/2024, in occasione di una seduta plenaria svoltasi presso la Fondazione IRCCS, si è insediato il Comitato Etico Territoriale Lombardia 3, nominato da Regione per tramite della DGR n. XII/1873 del 12/02/2024, ed ha effettuato la prima seduta valutativa in data 20/03/2024.

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 ed 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 e degli emendamenti in valutazione ai singoli Comitati Etici, che la quota introitata per le tasse di valutazione del Comitato Etico.

Nell'anno 2024, infatti, il CET Lombardia 3 ha introitato € 152.662,00 per le richieste di parere per studi ed emendamenti e € 293.500,00 come rimborso CTIS AIFA, 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 CET (per un totale di € 60.900,00).

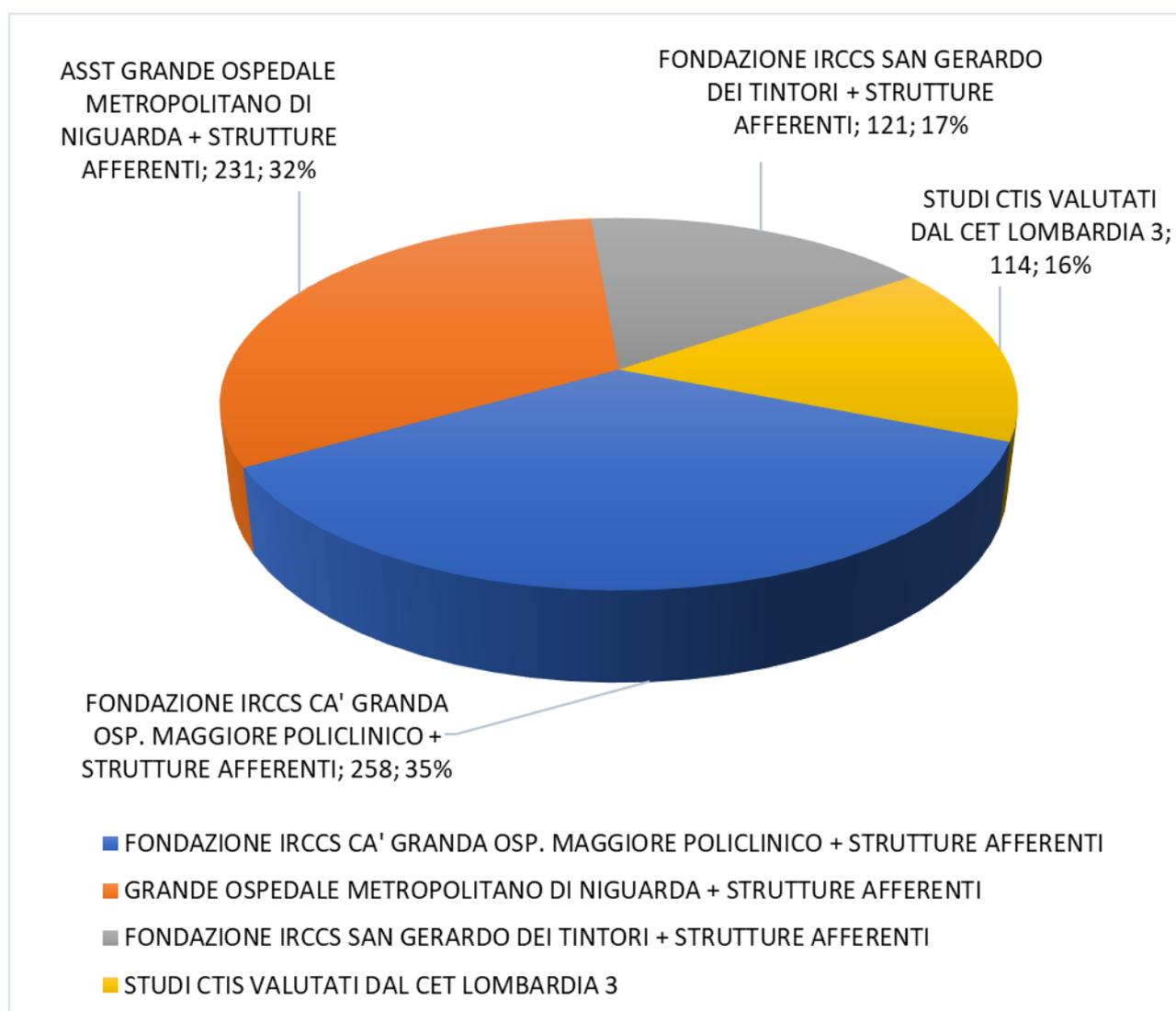
La **Tab.3** e la **Fig.4** indicano la ripartizione degli studi presentati e valutati dal CET Lombardia 3 nel corso del 2024 sia in numero assoluto che in percentuale ripartita per gli Enti afferenti ed inclusiva del dato relativo agli studi interventistici farmacologici valutati tramite portale europeo EMA CTIS, come da nuovo Regolamento (UE) e come nuova attività in capo ai Comitati Etici Nazionali per gli studi interventistici farmacologici.



TAB.3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2024 DAL CET LOMBARDIA 3

Studi valutati nell'anno 2024 dal CET Lombardia 3	
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico + strutture afferenti	258
ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda + strutture afferenti	231
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori + strutture afferenti	121
Studi Interventistici farmacologici (CTIS) valutati dal CET Lombardia 3	114
TOTALE	724

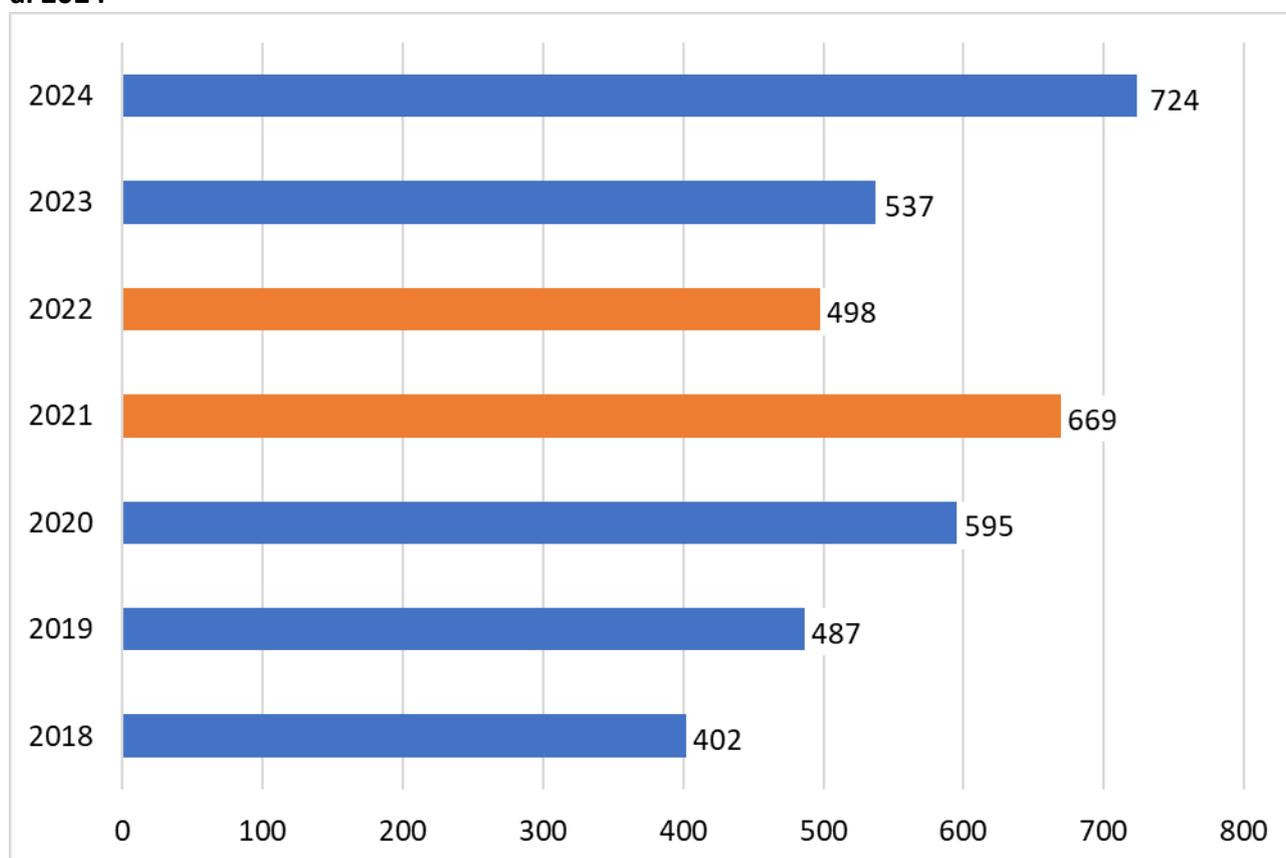
FIG.4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2024 DAL CET LOMBARDIA 3





La **Fig.5** mostra l'andamento delle sperimentazioni cliniche dal 2018 al 2024 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 a partire dall'anno 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 in netto aumento rispetto allo scorso anno in senso assoluto.

FIG.5 – ANDAMENTO SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE DAL CET LOMBARDIA 3 DAL 2018 al 2024



LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN FONDAZIONE

L'applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014, l'accorpamento dei Comitati Etici nazionali e l'istituzione dei Comitati Etici Territoriali (CET) hanno portato alla valutazione e approvazione delle sperimentazioni cliniche farmacologiche sia interventistiche che osservazionali da parte di un unico Comitato Etico a livello



nazionale. Regione Lombardia, inoltre, per tutto il 2024 ha fornito disposizioni regionali con l'obiettivo di standardizzare le procedure dei CET lombardi facendo valere, anche per gli studi non farmacologici, il parere unico emesso da uno di questi CET per tutti i Centri lombardi, cercando di allineare quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 per le sperimentazioni cliniche farmacologiche anche per le sperimentazioni non farmacologiche.

La Direzione Scientifica 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.

Alla fine del 2024, le unità di fase I autocertificate presso AIFA per la conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I sono:

- ✓ 10 unità di fase I cliniche. Nel corso dell'anno si è proceduto ad autocertificare l'unità di fase I Neuroradiologia e a chiudere l'unità Urologia Pediatrica.
- ✓ 3 Laboratori. In accordo alle indicazioni dell'ispettorato GCP di AIFA, si è infatti proceduto a regolarizzare l'autocertificazione del Laboratorio Analisi, separando Patologia Clinica e Microbiologia Virologia.

Nel dicembre 2024 sono state effettuate una notifica per la revisione dell'impianto di classe 2 approvato dal Ministero della Salute nel 2020 e una notifica di impiego con MOGM classe 2.

Per ciò che concerne il fatturato derivante dall'attività legata agli studi clinici condotti presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, nell'anno 2024 questo ha prodotto un valorizzato totale pari a **€ 5.055.866,15** rispetto a **€ 4.195.354,15** nell'anno 2023.

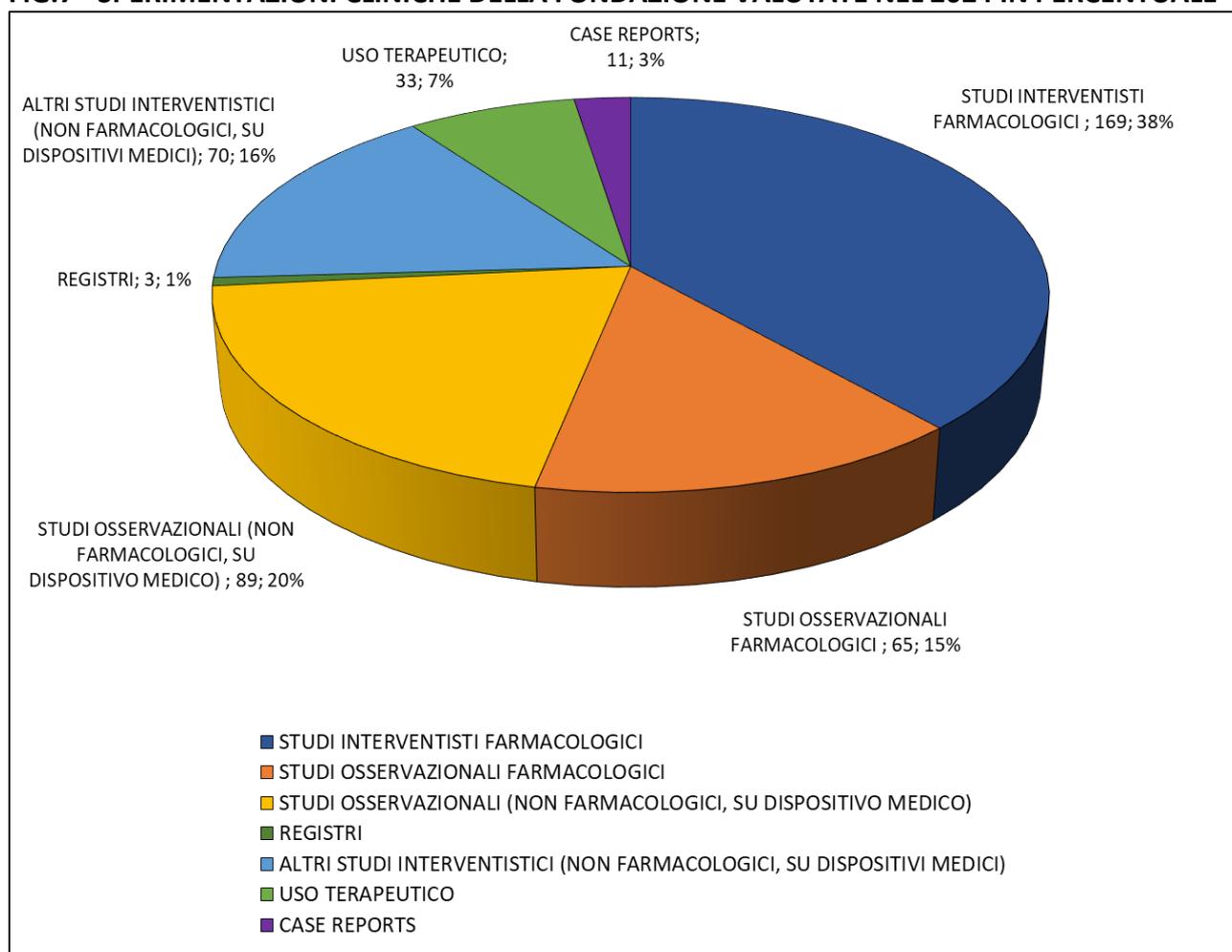


La **Tab.6** e la **Fig.7** indicano la ripartizione degli studi monocentrici/multicentrici che vedono coinvolta la Fondazione IRCCS suddivisi per tipologia e quantificati sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB.6 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2024

Studi valutati dall'1/01/2024 al 31/12/2024	N.
Studi Interventistici Farmacologici	169
Studi Osservazionali farmacologici	65
Studi Osservazionali (non farmacologici, su dispositivo medico, Registri, Case Reports)	103
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	70
Uso Terapeutico	33
TOTALE	440

FIG.7 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2024 IN PERCENTUALE



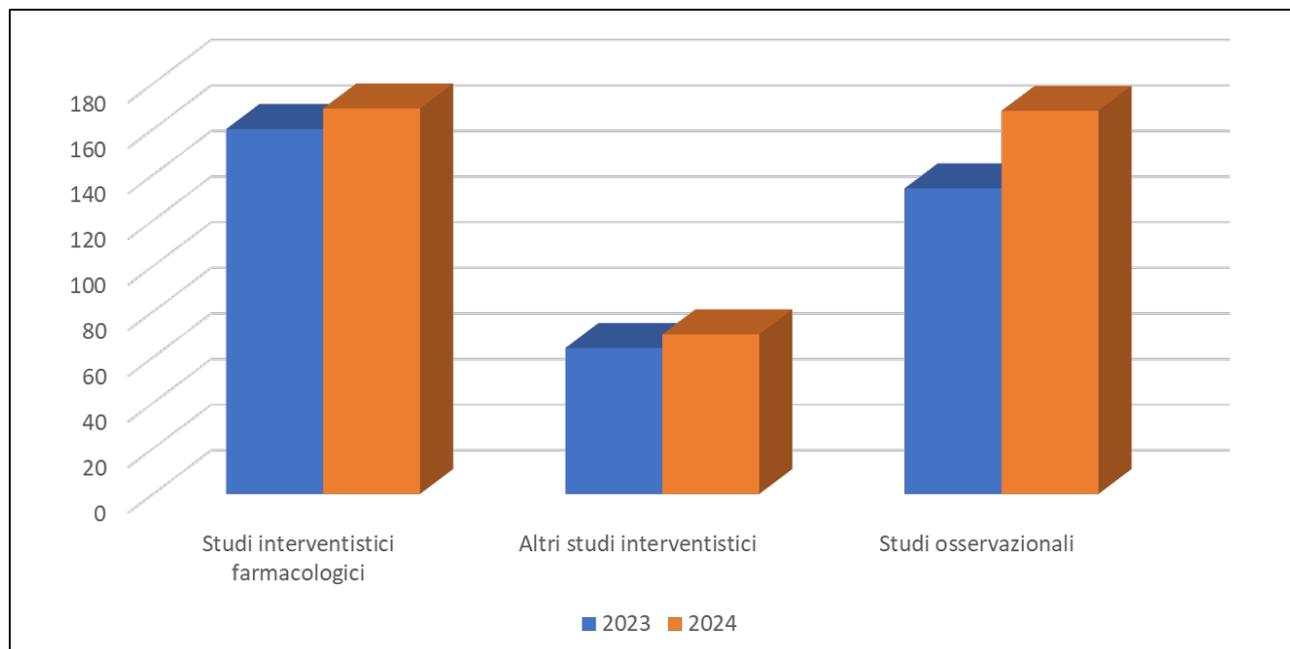


L'andamento delle sperimentazioni cliniche della Fondazione rispetto allo scorso anno evidenzia un lieve aumento nel trend di studi che vede coinvolte le strutture cliniche della Fondazione (**440** studi totali nel 2024 rispetto ai **418** nel 2023).

A livello di produttività bisogna considerare che il numero di studi interventistici farmacologici è lievemente aumentato nel 2024 per un totale di **169**, rispetto a **160** nel 2023. Anche gli studi osservazionali valutati nel 2024 sono aumentati rispetto al 2023 (da **134** a **168**) e lo stesso vale per gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi (da **64** a **70**) – **Fig.8** Le richieste di uso terapeutico, invece, sono lievemente diminuite da **60** a **33**.

Il consolidarsi del nuovo assetto dei Comitati Etici Territoriali, dopo un inizio un po' complesso dato dalla totale riorganizzazione che i Comitati Etici hanno dovuto attuare e dalle nuove regole di valutazione centralizzata a valenza nazionale derivante dall'applicazione del Regolamento EU 536/2014, ha consentito una ripresa del numero di studi valutabili per seduta.

FIG.8 – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE – 2023 vs 2024





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 2024 il numero totale degli studi interventistici farmacologici è stato oggetto di un incremento rispetto al 2023.

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

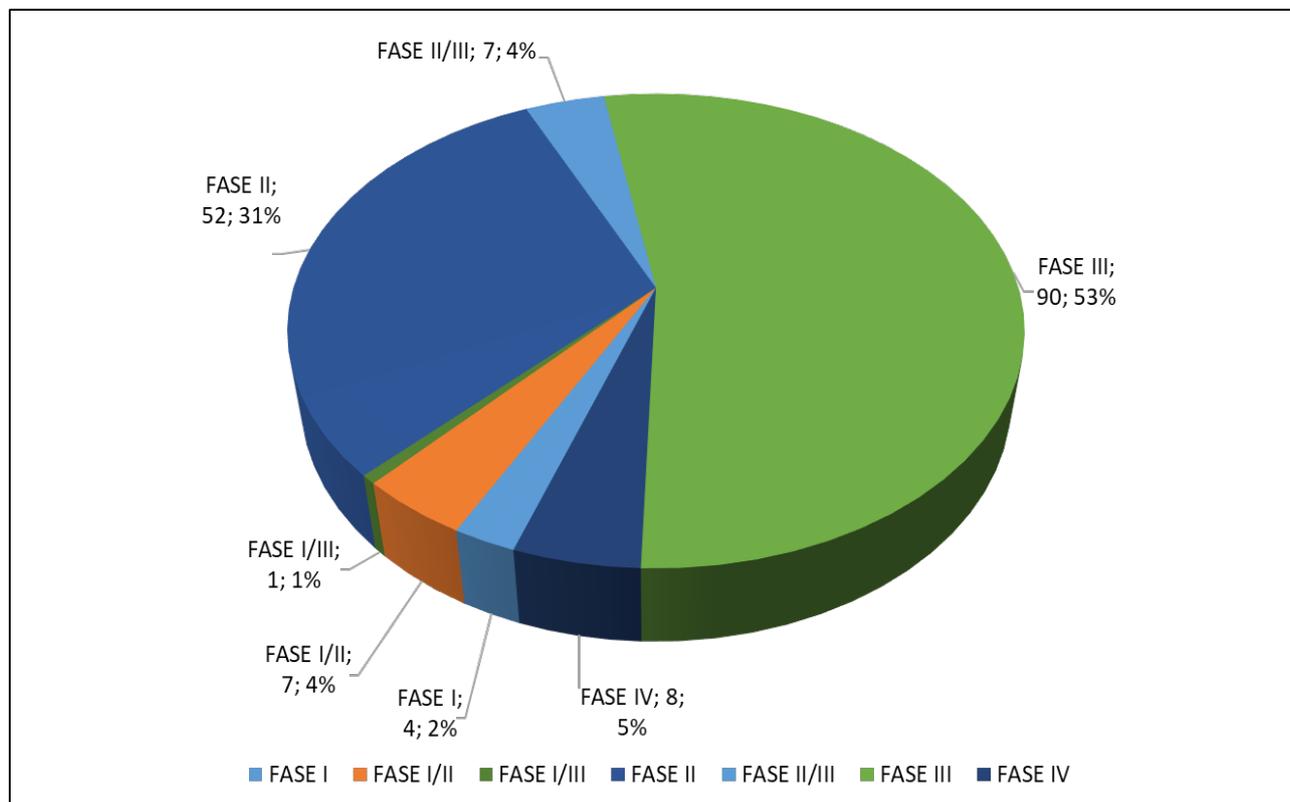
La **Tab.9** e **Fig.10** indicano la suddivisione degli studi interventistici farmacologici per fasi nei quali sono coinvolte Strutture Cliniche della Fondazione nel 2024 sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB.9 – STUDI FARMACOLOGICI PER FASI DI RICERCA CHE VEDONO COINVOLTE STRUTTURE CLINICHE DI FONDAZIONE NEL 2024

Studi farmacologici valutati entro 31/12/2024	2024
Fase I	4
Fase I/II	7
Fase I/III	1
Fase II	52
Fase II/III	7
Fase III	90
Fase IV	8
TOTALE	169



FIG.10 – STUDI FARMACOLOGICI PER FASI DI RICERCA CHE VEDONO COINVOLTE STRUTTURE CLINICHE DI FONDAZIONE NEL 2024



Il numero complessivo di studi interventistici farmacologici nel 2024 è lievemente aumentato rispetto allo scorso anno (da **160** a **169**) e l'analisi per fasi, conferma il ritorno in Fondazione IRCCS degli studi di fase I, I/II, I/III (**12**), 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 **41** a **59** (fase II e II/III), da **99** a **90** (fase III) e da **1** a **8** (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 a firma del Direttore Generale, 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.

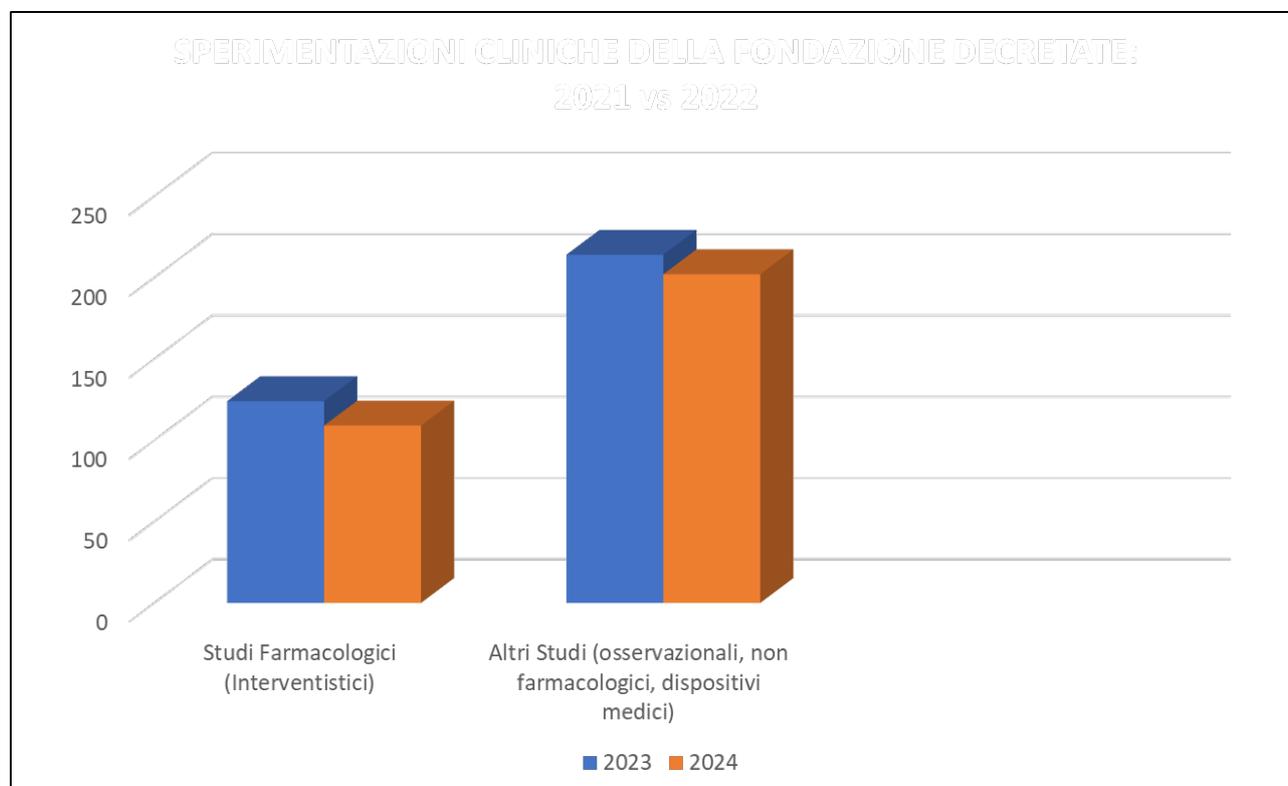
La **Tab.11** e la **Fig.12** indicano la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia decretati per la Fondazione, nel 2024.

I dati di ogni anno possono includere anche una percentuale di studi valutati negli anni precedenti a quello in cui sono stati decretati.

TAB.11 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE: 2023 vs 2024

TIPOLOGIA	2023	2024
Studi Farmacologici (interventistici)	124	109
Altri Studi (osservazionali, non farmacologici, dispositivi medici)	214	202
TOTALE	388	311

FIG.12 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE NEL 2023 vs 2024





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

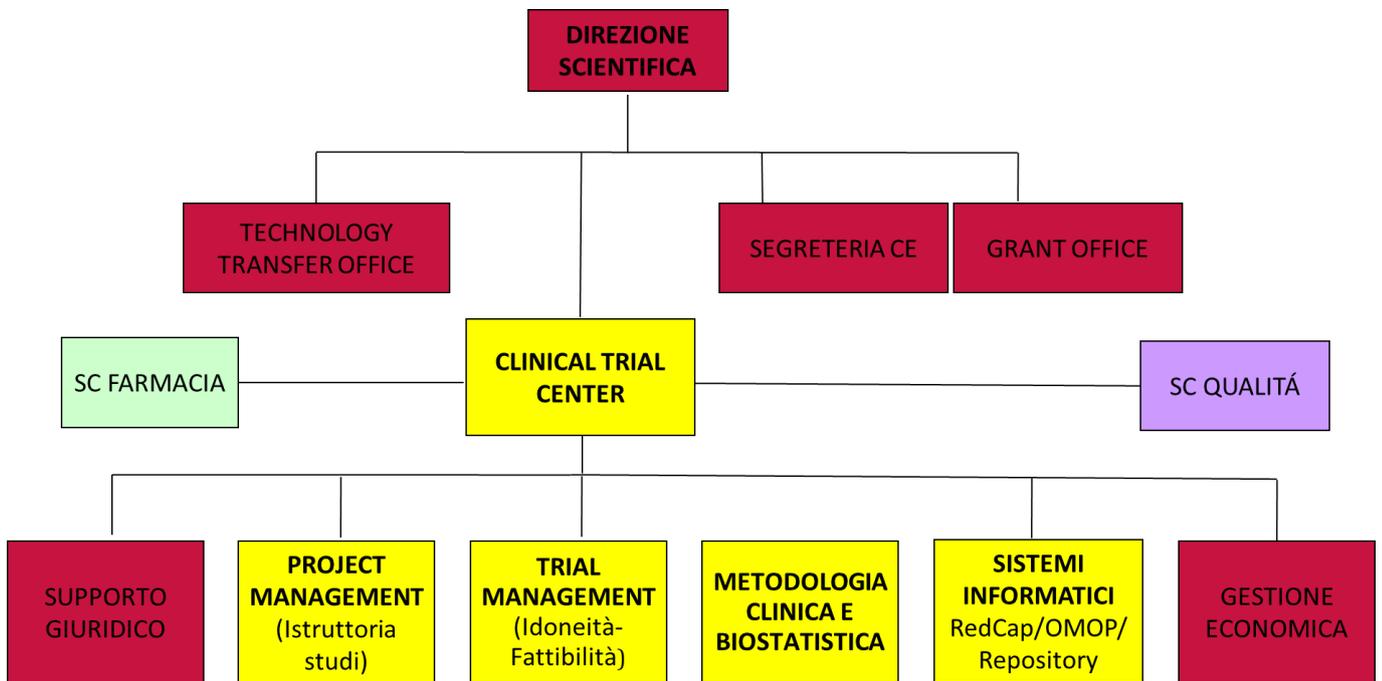
- tempi che intercorrono tra la richiesta di modifiche/integrazioni contenuta nel parere e la risposta degli sperimentatori/sponsor per tutte le tipologie di studio;
- tempi tecnici necessari alla valutazione del budget proposto e ad una eventuale negoziazione tra sperimentatore e sponsor/CRO;
- tempi 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.

La copertura da parte degli Uffici della Direzione Scientifica di tutte le attività e valutazioni inerenti le sperimentazioni cliniche, 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.

CLINICAL TRIAL CENTER (CTC)

Nel corso di tutto il 2024 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.

Il CTC è coordinato da un unico referente che dispone di collaboratori specializzati nei diversi servizi di competenza ed è strutturato 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.

Nel corso del 2024 in collaborazione con la SC Qualità della Fondazione IRCCS è stata ulteriormente 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 Farmacia ospedaliera per la valutazione degli aspetti sull'IMP, dell'Ingegneria Clinica per la valutazione delle apparecchiature necessarie a ciascuno studio, della Patologia Clinica e Microbiologia/Virologia per le analisi previste dai diversi studi a livello locale e del Direttore Sanitario per una validazione finale. Le valutazioni per competenza di questo gruppo di lavoro sono mandatorie per l'ottenimento dell'idoneità con firma del Direttore Generale.



Questa attività è partita nel 2022 ed ha ricevuto dei riscontri molto positivi da parte sia degli Sponsor che delle CRO per l'organizzazione e la rapidità con la quale vengono eseguite tutte le valutazioni di competenza del gruppo di lavoro. Nel corso del 2024 ne sono state rilasciate **122** per sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche caricate nel portale europeo CTIS.

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. Per questo motivo nel corso del 2024 è aumentata notevolmente l'attività di valutazione anche dei progetti di ricerca finalizzata ad una precoce valutazione di eventuali criticità legate allo studio clinico derivante dal progetto stesso.

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

- servizio di consulenze *pre e post application* per bandi di ricerca competitivi;
- servizio di consulenze per progettazione e pianificazione di studi promossi dalla Fondazione;
- 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 del 2024, il CTC e il Servizio di Supporto Giuridico della Direzione Scientifica hanno ideato e creato una procedura operativa per la **valutazione della fattibilità locale** degli studi clinici condotti presso la Fondazione (**P.03.060** – Rev. 0 del 20/12/2024 e pubblicata a Sistema Qualità il 30/12/2024).

La procedura ricomprende anche alcuni moduli:

P.03.060.M.01: Dichiarazione di Fattibilità dello Studio Profit

P.03.060.M.02: Dichiarazione di Fattibilità dello Studio No Profit

P.03.060.M.03: Prospetto costi per studi no profit

P.03.060.M.04: Assunzione di responsabilità dello Sperimentatore e del Direttore della Struttura di afferenza

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 2024 sono state erogate 2 edizioni del corso sul tema “Good Clinical Practice e principale normativa di riferimento” a personale della Fondazione. È, inoltre, stata erogata 1 edizione di formazione per gli Study Coordinator di Fondazione e 2 incontri formativi sulle principali novità della Revisione 3 (R3) delle ICH E6 GCP. Tutti i corsi sono stati accreditati ECM e sono stati organizzati con l’Ufficio Formazione di Fondazione.

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 è stato riattivato a partire da Gennaio 2024 con la figura di un consulente laureato in Biostatistica con pregressa esperienza nelle sperimentazioni cliniche e nelle metodologie statistiche da applicare agli studi clinici.

La prima attività svolta è stata quella di ridefinire l’iter già attivo presso il CTC relativo alla preparazione della documentazione regolatoria da sottomettere alla valutazione del Comitato Etico secondo le seguenti modalità:

1. trasmissione della documentazione di studio da parte dello sperimentatore al gruppo del CTC che si occupa di regolatorio che, dopo una prima revisione del protocollo, lo inoltra al consulente statistico per le valutazioni di competenza;
2. revisione della parte statistica, in particolar modo rispetto agli obiettivi primari e secondari, corrispondenti endpoints, controllo del calcolo della dimensione campionaria e delle analisi statistiche previste;
3. programmazione di incontri tra lo statistico e gli sperimentatori per la definizione di tutti i criteri necessari all’impianto statistico in uno studio clinico, se necessario
4. finalizzazione del protocollo clinico

Il servizio di statistica è stato impostato come passaggio obbligatorio per gli studi con finanziamento, in particolare se derivanti dalla vincita di specifici bandi di ricerca.

Da Giugno 2024, inoltre, è stata attivata una collaborazione con il nucleo di Statistica Medica del Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità dell’Università degli Studi di Milano che ha affiancato il servizio di statistica di Fondazione nella revisione, in particolare, degli studi promossi da sperimentatori con la doppia affiliazione (Policlinico e UniMi).



Il bilancio di questa collaborazione è sicuramente positivo perché non solo ha permesso di poter gestire in modo più performante i diversi carichi di lavoro, ma ha anche stimolato il confronto continuo intra collaboratori statistici per allineare le modalità di revisione e la condivisione di casi particolarmente complessi al fine di migliorare il servizio offerto.

Da quando è stato attivato il servizio di revisione statistica, sono state effettuate le seguenti attività:

- N. studi pervenuti in revisione: 71
- N. studi con revisione finalizzata: 47
- N. studi con revisione in corso: 21
- N. incontri con sperimentatori: 61
- N. studi in revisione/revisionati dal servizio statistica di Fondazione: 56 (comprensivo di consulenze e analisi statistiche per studi conclusi)
- N. studi in revisione/revisionati dal nucleo statistica di UNIMI: 16
- N. Consulenze: 3
- N. Analisi statistiche per studi conclusi: 1
- N. Studi con parere sospensivo del CET per obiezioni sulla statistica e relativa revisione: 2

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 2024 grazie al Repository per la ricerca sono state eseguite più di **60** estrazioni ad hoc per diverse SC/SS;
 - ✓ è stata creata **1** estrazione ricorrente di dati microbiologici/farmacologici (1 quotidiana);
 - ✓ sono state create/aggiornate **4** procedure informatiche per l'import automatico di dati clinici in progetti REDCap;



✓ è stato avviato un progetto di valutazione consumo antibiotici con la SC Malattie Infettive e un progetto di monitoraggio dei tamponi CRE con la SC Microbiologia e Virologia.

- **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 2024 sono stati attivati n. **82** progetti in REDCap, n. **16** survey e n. **39** 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 2024 tramite l'OMOP CDM la Direzione Scientifica ha aderito al progetto DARWIN EU (istituito da EMA) che fornisce real-world evidence da tutta Europa su malattie, popolazioni, usi e prestazioni dei medicinali. Tale progetto conferisce a Fondazione un finanziamento annuale (20000€ per il 2025) per il mantenimento dell'OMOP CDM e garantisce la partecipazione a svariati studi clinici che utilizzano OMOP.

Inoltre, è stato concluso con successo il progetto **MEGASTUDY**, per il quale si prevede una pubblicazione nel corso del 2025, mentre sono ancora in fase di svolgimento gli studi **RWD-FOTOGRAFIA** e **SEPSI**.

Nel 2024 il CTC ha organizzato **3 corsi di formazione** per il personale di Fondazione per l'utilizzo dell'applicazione **REDCap** in collaborazione con la società Biomeris. Ogni corso è stato preceduto da un'introduzione esplicativa sul Repository della Ricerca.



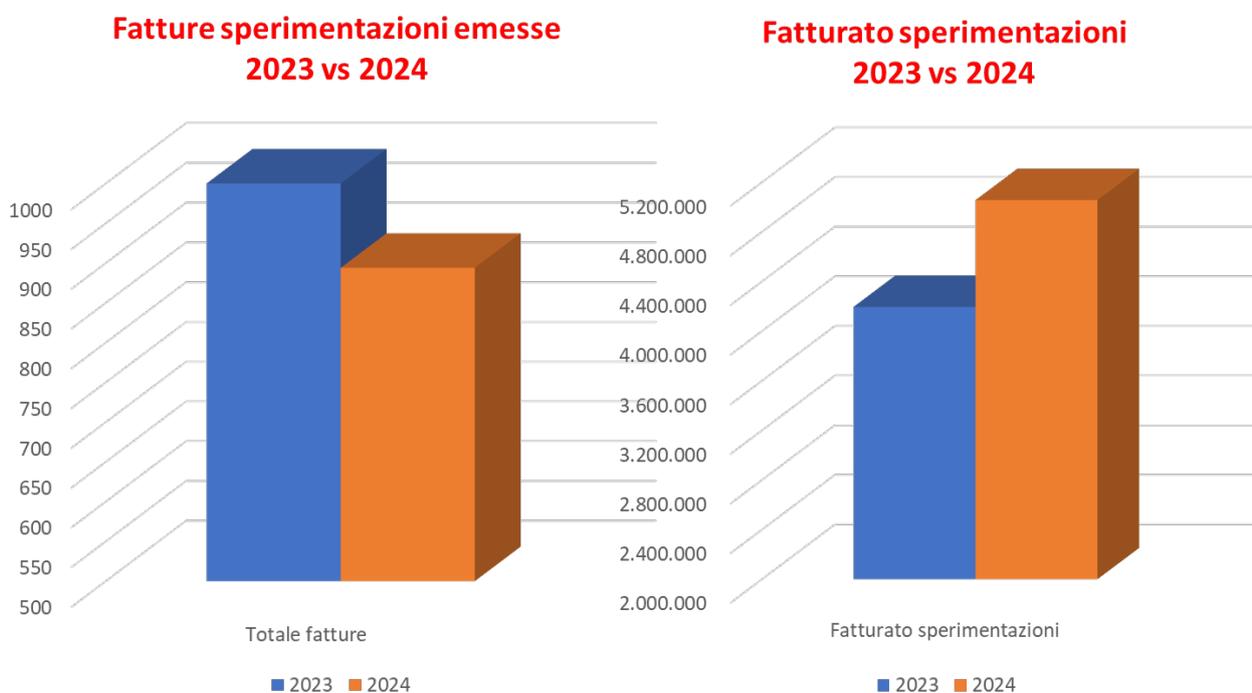
Infine, nel corso del 2023, è stato potenziato il **Servizio di Gestione Economica** della Direzione Scientifica che si occupa trasversalmente di molteplici attività amministrative legate alle sperimentazioni cliniche, ai *grant* e progetti di ricerca ed ai brevetti.

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
- valutare la congruità dei budget proposti dagli sponsor (161 nel 2024 rispetto a 157 nel 2023);
- valutare la fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio no-profit – valutazione del Form Costi;
- implementare una procedura per transitare da una fatturazione manuale ad una fatturazione automatica in relazione alle visite/esami effettuati dai pazienti in sperimentazione;
- 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.13** mostra il confronto tra 2023 e 2024 in termini di numero di fatture emesse e fatturato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte in Fondazione.

FIG.13 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE: CONFRONTO 2023-2024 SU FATTURE E FATTURATO

In termini di numero fatture emesse nel 2024 è riscontrabile un decremento nel numero totale essendo state emesse **894** fatture rispetto alle **1000** del 2023, mentre il fatturato è aumentato passando da € **4.195.354,15** nel 2023 a € **5.055.866,15** nel 2024. Queste variazioni sono imputabili alla fase di assestamento di cui sono state oggetto le sperimentazioni a seguito del cambiamento normativo e approvativo legato al Regolamento EU 536/2014.

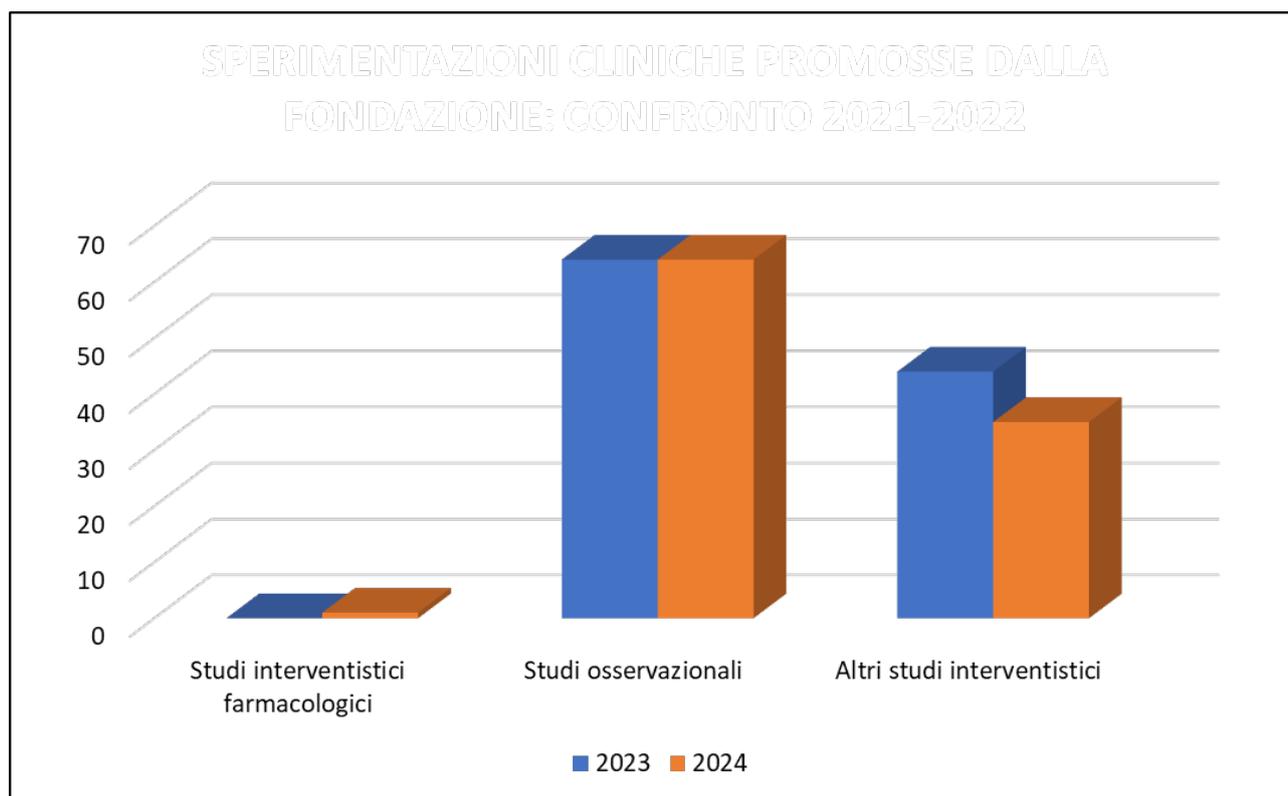
Una prima valutazione dell'utilità di questi servizi in termini di produttività delle Strutture della Fondazione è rappresentata dal numero di studi promossi e sottomessi in valutazione al Comitato Etico, come illustrato nella **Tab.14** e nella **Fig.15**

Nel corso del 2024 si è 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 ed è stato transitato **1** studio interventistico farmacologico promosso da Fondazione e non ancora attivato, mentre sono stati sottomessi **35** studi interventistici non farmacologici e **64** studi non interventistici osservazionali.



TAB.14 E FIG.15 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE PROMOSSE DALLA FONDAZIONE: CONFRONTO 2023-2024

	2023		2024	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	0	0	0	1
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	0	64	0	64
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	44	0	35
TOTALE	0	108	0	100



Dal 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 il Grant Office e il Technology Transfer Office di Fondazione.



Nel corso del 2024 questa attività si è intensificata notevolmente con un importante impatto lavorativo sul CTC. Sono, infatti, state erogate **107** consulenze in fase di *application* per bandi di ricerca competitivi, ai quali Fondazione ha applicato sia con il ruolo di *capofila* che con il ruolo di *partner*.

Inoltre, è stato dato supporto nell'attività di messa a punto di **5** studi derivanti da finanziamento **bandi europei**; **4** studi derivanti da finanziamenti bando **POC**, la cui revisione era iniziata nel 2023; **10** studi derivanti da finanziamenti bando **PNRR 2023** Fondazione capofila; **2** studi derivanti da finanziamenti bando FRRB; **3** studi derivanti da finanziamenti bando Cariplo; **4** studi derivanti da finanziamento bando PNC; **8** studi derivanti da finanziamenti di altri bandi e **3** studi derivanti da **bandi con Università degli Studi di Milano (UniMi)** capofila (**3 PRIN**) in regime di co-sponsorship.

Questa attività già nel 2023 aveva 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 sono coinvolti sia il CTC che il **Servizio di Supporto Giuridico** della Direzione Scientifica e gli Uffici di UniMi, 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. Una possibile soluzione testata nel corso del 2024 è quella relativa alla **co-sponsorship** che prevede l'identificazione di sia di UNIMI che di Fondazione in qualità di Promotori dello studio clinico, così da consentirne la fattibilità, con una ripartizione delle diverse attività.

La proposta di *co-sponsorship* condivisa con UniMi, ma non ancora finalizzata, prevede l'identificazione dei seguenti punti utili alla ripartizione delle attività e delle competenze:

- 1) Contitolarità del trattamento dei dati personali
- 2) Proprietà congiunta di dati e risultati generati e pubblicazioni congiunte
- 3) **Policlinico responsabile per tutti gli aspetti clinici:**
 - 3a) valutazione della fattibilità di studio, gestione attività istruttoria e supporto alla sottomissione al CE del protocollo di studio;
 - 3b) aspetti assicurativi: valutazione della possibilità di utilizzare la nostra polizza e in caso negativo, stipula di apposita polizza ad hoc;



3c) arruolamento pazienti;

3d) messa a disposizione di laboratori e strumentazione.

4) **UniMi responsabile degli aspetti economici e gestionali-amministrativi:**

4a) gestione del budget nonché degli aspetti tecnico-amministrativi ed esso correlati, copertura delle spese;

4b) messa a disposizione di spazi e/o strumentazioni se di titolarità di UniMi;

4c) messa a disposizione di eventuale altro personale coinvolto nelle attività di ricerca;

4d) gestione della contrattualistica con tutti i Centri nel caso di studi multicentrici.

Per tutti i progetti e gli studi clinici sia derivanti da progetti che non, il CTC ha una stretta collaborazione con il **Servizio di Supporto Giuridico** della Direzione Scientifica e il Data Protection Officer (DPO) di Fondazione per tutti gli aspetti riguardanti il trattamento dei dati personali ed eventuali accordi sia economici che di collaborazione scientifica.

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.

Nel 2023 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>) ed ha continuato la formazione partecipando a numerosi webinar di aggiornamento nel corso di tutto il 2024.

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;



- attivazione dell'attività di monitoraggio interno degli studi promossi da Fondazione IRCCS.

SS TECHNOLOGY TRANSFER

Nel panorama della ricerca sanitaria, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) rivestono un ruolo strategico, in virtù della loro missione – sancita anche dal D.Lgs. 200/2022 – di integrare in modo sinergico attività clinica e ricerca scientifica. In questo contesto, la ricerca traslazionale rappresenta un elemento cardine, in quanto consente di trasformare le innovazioni biomediche in soluzioni concrete per la pratica clinica, favorendo percorsi di cura sempre più personalizzati e rispondenti ai bisogni dei pazienti e della collettività. Prima struttura dedicata tra gli IRCCS pubblici italiani, il TECHNOLOGY TRANSFER OFFICE opera dal 2007 all'interno della Direzione Scientifica della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, con il compito di promuovere i risultati della ricerca scientifica e sviluppare relazioni strategiche con partner industriali ed enti di ricerca. In coerenza con tale missione, gestisce in modo integrato tutte le attività connesse alla identificazione, tutela e valorizzazione della proprietà intellettuale generata nei progetti di ricerca traslazionale promossi dal Policlinico e presentati sulla pagina web istituzionale dedicata (<https://www.policlinico.mi.it/technology-transfer-office>).

La SS TECHNOLOGY TRANSFER è coordinata da un dirigente referente affiancato da collaboratori specializzati nelle diverse attività di competenza. Nel 2024 la Struttura è stata potenziata, con l'aggiunta di un nuovo componente dello staff, consentendo così di incrementare l'attività su diversi fronti. Le attività coprono tutte le fasi della gestione e valorizzazione della proprietà intellettuale, articolate come segue:

Scouting:

- identificazione dei risultati della ricerca traslazionale meritevoli di tutela brevettuale;
- valutazione delle proposte inventive per la tutela brevettuale inviate dai ricercatori (Disclosure Form).

Patenting:

- tutela delle invenzioni con il deposito di domande di brevetti/marchi/copyright;
- coordinamento delle attività tra consulenti brevettuali e inventori per la stesura della domanda di brevetto;



- gestione delle procedure brevettuali con i consulenti per arrivare sino alla concessione dei brevetti;
- gestione strategica della proprietà intellettuale e del portafoglio brevetti di Fondazione.

Fostering/Transferring:

- identificazione dei partner industriali;
- gestione dei rapporti con le aziende;
- negoziazione e stipula dei contratti per il trasferimento tecnologico all'industria, quali: contratti di ricerca, contratti di know-how, contratti di co-sviluppo, contratti di licenza, contratti di cessione, contratti di confidenzialità, contratti di trasferimento del materiale biologico;
- negoziazione e stipula dei contratti di finanziamento di progetti sponsorizzati per sviluppare, trasferire e conseguire tecnologie e conoscenze.

Creazione di impresa:

- Identificazione della sostenibilità e gestione delle procedure per la creazione di impresa (spin-off).

Educational:

- Organizzazione di seminari e corsi in materia di proprietà intellettuale e trasferimento tecnologico rivolti ai ricercatori e ai technology transfer officer.

Dalla sua istituzione nel 2007 fino a dicembre 2024, la SS TECHNOLOGY TRANSFER ha gestito complessivamente il deposito **236 domande di brevetto**, corrispondenti a **55 famiglie brevettuali (Brev 01-055)**, di cui **119 risultano già concesse** come brevetti italiani e/o esteri (**Figura 16**).

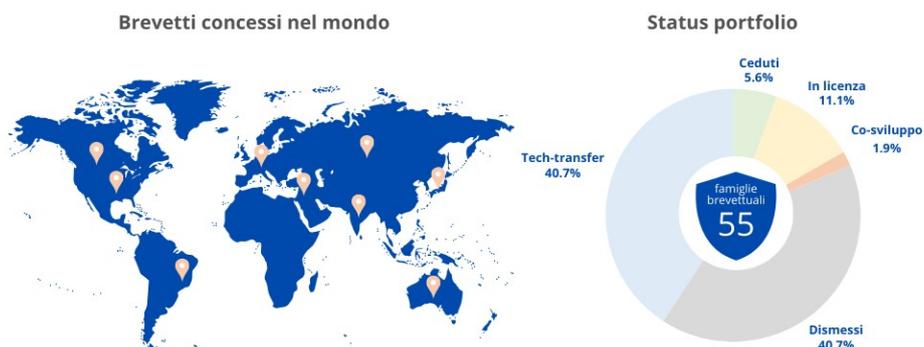


Figura 16: Portafoglio brevetti al 31 dicembre 2024.

La Fondazione IRCCS Ca' Granda detiene l'esclusiva **titolari  del 61% delle domande** di brevetto presenti nel portafoglio, mentre il restante 39%   in co-titolari  con altri enti, tra cui l'Universit  degli Studi di Milano e partner privati. Analizzando il portafoglio per area di applicazione, si osserva che la maggior parte delle invenzioni   destinata alla prevenzione e diagnosi di patologie umane. Le restanti tecnologie sono di natura biotecnologica e riguardano lo sviluppo di nuovi dispositivi medici, sistemi molecolari o cellulari (Figura 17)



Aree tematiche brevetti

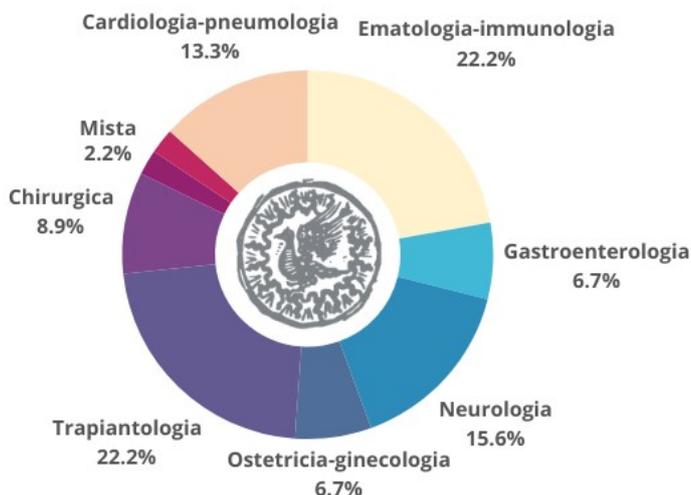


Figura 17: Aree di applicazione dei brevetti del portafoglio di Fondazione

Di seguito vengono riassunte le attività di competenza della SS TECHNOLOGY TRANSFER relative all'anno 2024 e vengono descritti alcuni progetti regionali e ministeriali in cui la struttura ricopre un ruolo di particolare rilevanza.

Attività di scouting e tutela

Nel corso dell'anno 2024 la SS TECHNOLOGY TRANSFER ha effettuato l'analisi di arte prioritaria e di sostenibilità di **6 nuove proposte di invenzione** che hanno portato al deposito di **due nuove domande di priorità** (Brev054: "Nuovo biomarker per la diagnosi precoce di malattia di Alzheimer" e Brev055: "Dispositivo per la stimolazione closed-loop del nervo vago").

Le attività di tutela del portafoglio hanno portato alla concessione di 6 brevetti: il nuovo anticorpo monoclonale specifico per il cromosoma Y e il suo utilizzo in kit di diagnosi prenatale ha ottenuto il brevetto italiano e statunitense; la placca guida per il riallineamento anatomico di fratture ossee, ed un innovativo allineatore ortodontico hanno ottenuto il brevetto italiano; il secondo uso del fenoldopam per il trattamento della sindrome emolitico uremica ha ottenuto il brevetto israeliano e il sistema di sacche multiplo e metodo per la preparazione di emocomponenti ha ottenuto il brevetto indiano.



Valorizzazione e trasferimento alle imprese

Nel corso del 2024, il portafoglio brevetti del Policlinico è stato attivamente promosso presso aziende e investitori potenzialmente interessati a sostenere lo sviluppo delle tecnologie dell'IRCCS, con l'obiettivo di valorizzarne il potenziale commerciale.

In particolare, attraverso la partecipazione diretta e indiretta a **eventi europei e internazionali B2B dedicati al settore Life Sciences**, i brevetti del Policlinico sono stati presentati in occasione delle edizioni 2024 di *BioVaria*, *BioFIT* e *BIO International Convention*. Queste fiere internazionali, dedicate al business matching tra imprese, investitori e centri di ricerca, hanno rappresentato un'importante opportunità di networking, generando nuovi contatti con aziende e fondi di venture capital.

A *BioVaria*, che si è svolta Monaco di Baviera il 29-30 aprile, il Policlinico è stato selezionato per presentare ad una platea di investitori un pitch sulla tecnologia brevettata sulla stimolazione transcutanea del nervo vago (Brev055).

A *BioFIT* che si è svolta Lille il 3-4 dicembre, il Policlinico ha partecipato all'evento grazie al progetto "PerfeTTO", promuovendo le tecnologie più promettenti del portafoglio brevetti della Fondazione attraverso le relative schede marketing.

A *BIO International Convention*, che si è tenuto presso il San Diego Convention Center, (California) il 3-6 giugno, il Policlinico ha potuto beneficiare di un importante palcoscenico, grazie alla Fondazione Innovazione e Trasferimento Tecnologico (FITT), presentando due tecnologie del portafoglio brevetti sulle vescicole extracellulari (Brev 035) e sull'anticorpo monoclonale specifico per il cromosoma Y e il suo utilizzo in kit di diagnosi prenatale (Brev 049).

Con l'adesione alla quarta edizione del programma di mentoring e accelerazione "**Seed for Innovation**" (**S4I**), iniziativa promossa dall'Università Statale di Milano per lo scouting di tecnologie innovative, la SS TECHNOLOGY TRANSFER ha presentato 4 progetti, su un totale di 41, a una giuria di esperti del settore biotech e finanziario; 1 progetto di titolarità di Policlinico e 2 progetti di titolarità congiunta Policlinico-UniMi sono stati selezionati e hanno avuto accesso a un percorso di mentoring dedicato. Da settembre a dicembre, i ricercatori coinvolti hanno lavorato a stretto contatto con imprenditori e consulenti per sviluppare una presentazione orientata al business, rivolta a potenziali investitori. Tra i progetti



presentati, "GiraFFF" (Brev025 – "Metodo brevettato di diagnosi prenatale non invasiva") è stato selezionato tra i 10 finalisti, ottenendo un finanziamento dedicato per l'innalzamento del TRL (Technology Readiness Level) della tecnologia. Il progetto ha inoltre avuto accesso alla fase di accelerazione, che si svilupperà nel corso del 2025.

Dal mese di febbraio a giugno 2024, il personale della struttura insieme al team di ricercatrici che ha sviluppato il brevetto per la somministrazione di specifici miRNA per trattare o prevenire la Sclerosi Laterale (Brev 042), ha partecipato al programma "**S3E Start - Southern European Entrepreneurship Engine**". Questo ambizioso progetto formativo finanziato dalla Commissione Europea è stato ideato per i ricercatori e per il personale degli uffici di trasferimento tecnologico per accelerare progetti con alto potenziale scientifico e di mercato al fine di far acquisire una metodologia per promuovere l'imprenditorialità e la commercializzazione di tecnologie innovative. Il programma S3E si articola su un percorso di formazione intensiva attentamente studiato per supportare ricercatori, start-up, scaleup e PMI nel complesso processo di acquisizione di competenze imprenditoriali. Nel corso dei 5 mesi di corso il team del Policlinico ha partecipato a webinar, esercitazioni e tutorial online con cadenza settimanale su argomenti relativi allo sviluppo di un business case per la propria tecnologia oltre a webinar specifici per lo sviluppo di nuove competenze (proprietà intellettuale, elementi di economia aziendale, business development, venture funding). Il progetto è stato presentato da remoto in occasione dell'Open Day S3E il 18 giugno a Lisbona di fronte ad una platea di investitori e rappresentanti di aziende farmaceutiche.

Il 2024 è stato un anno importante per l'avanzamento del progetto FRIP, il metodo brevettato per la produzione di formaggio povero di fosfati assorbili (Brev040), che ha continuato a registrare un crescente interesse tra i pazienti, la comunità scientifica ed i caseifici anche al di fuori dei confini nazionali. Quattro nuove aziende casearie hanno iniziato a produrre in via sperimentale il formaggio, protetto inoltre da marchio di certificazione a titolarità del Policlinico, portando a nove il numero totale dei partner di progetto attivi dal nord al sud Italia, isole comprese.

A **gennaio 2024** si è conclusa la negoziazione, avviata nel 2023, di **due accordi di licenza esclusiva** con la società WhiteNest srl per l'utilizzo, produzione e commercializzazione delle tecnologie tutelate con le famiglie di brevetto Brev015 "Frazione piastrinica derivante da sangue placentare" e Brev031 "Sistema di sacche multiplo e metodo per la preparazione di emocomponenti".



Infine, è proseguito il supporto per lo svolgimento delle attività dei progetti destinatati di finanziamenti del **PNRR-POC 2022 e PNRR-POC 2023** del Ministero della Salute che hanno attratto risorse (per un importo superiore a 4 milioni) per lo sviluppo di diversi brevetti di titolarità di Fondazione IRCCS (Brevv 035, 042, 029, 040, 054). Nel 2024 le entrate generate da licenze/opzioni attive in portafoglio (parametro E1) sono state pari € 18.163,00. Le entrate da contratti di co-sviluppo attivi (parametro E2) nell'anno per lo sviluppo di tecnologie innovative brevettate sono state pari a € 601.481,24.

Nell'anno 2024, grazie ad un'intensa e continuativa attività di consulenza legale la SS TECHNOLOGY TRANSFER ha affiancato numerose Unità Operative dell'Ospedale nella redazione e successiva sottoscrizione di 107 tra Material Transfer Agreement (MTA) e Data Transfer Agreement (DTA).

Creazione di impresa

La SS TECHNOLOGY TRANSFER ha supportato la presentazione di proposte dei singoli ricercatori, o di gruppi di ricerca, per idee di nuove imprese (*spin off*), ritenute commercialmente sostenibile e non concorrenziale con il Policlinico. Nel 2024 è stata raccolta **una nuova proposta di creazione di impresa** e sono state attivate le procedure interne di valutazione della proposta.

Ad oggi sono attive due imprese innovative: Newronika S.p.A. ed Episkey S.r.l.

Newronika S.p.A. Newronika è un'azienda *spin-off*, partecipata due enti pubblici: la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e l'Università degli Studi di Milano (<https://www.newronika.com>). Newronika opera nell'ambito della neuromodulazione (Figura 18).

La mission della spin-off è molto ambiziosa: portare sul mercato un'idea nata dal lavoro dei ricercatori per un dispositivo rivoluzionario per il trattamento della malattia di Parkinson. L'idea, che mette a sistema e integra strumenti terapeutici innovativi, diventa brevetto e prende la forma di un dispositivo di stimolazione cerebrale profonda adattativa (chiamato AlphaDBS o α DBS) che, rispetto alle tecniche tradizionali, legge i segnali cerebrali e, seguendo un algoritmo ben preciso, varia in tempo reale la stimolazione erogata durante la giornata, in base alle esigenze effettive del paziente. La α DBS ha il potenziale di rivoluzionare il trattamento della malattia di Parkinson, con un beneficio diretto non ottenibile con metodi tradizionali. Un elemento importante in termini di impatto riguarda l'adattabilità della tecnologia α DBS, che può avere applicazioni terapeutiche e di ricerca anche in Alzheimer, cefalee,



dolore cronico, ictus, afasia, sclerosi multipla, malattie gravi per le quali i metodi di cura disponibili offrono un'efficacia limitata. Un valore aggiunto creato da Newronika è dato dalla realizzazione della piattaforma Newronika S.p.A. ha registrato una crescita costante nel corso degli anni, raccogliendo capitali e sviluppando il proprio dispositivo medico fino a ottenere la marcatura CE. Nel tempo, l'azienda ha dimostrato una solida capacità di attrarre investimenti significativi. Nel 2024, Newronika ha concluso un round di finanziamento Series B1, raccogliendo 16,5 milioni di euro grazie al supporto di fondi di venture capital sia italiani (tra cui Enea Tech Biomedical), sia internazionali, (come l'European Innovation Council Fund).

Core Business: Alpha Deep Brain Stimulation - Area terapeutica: Parkinson

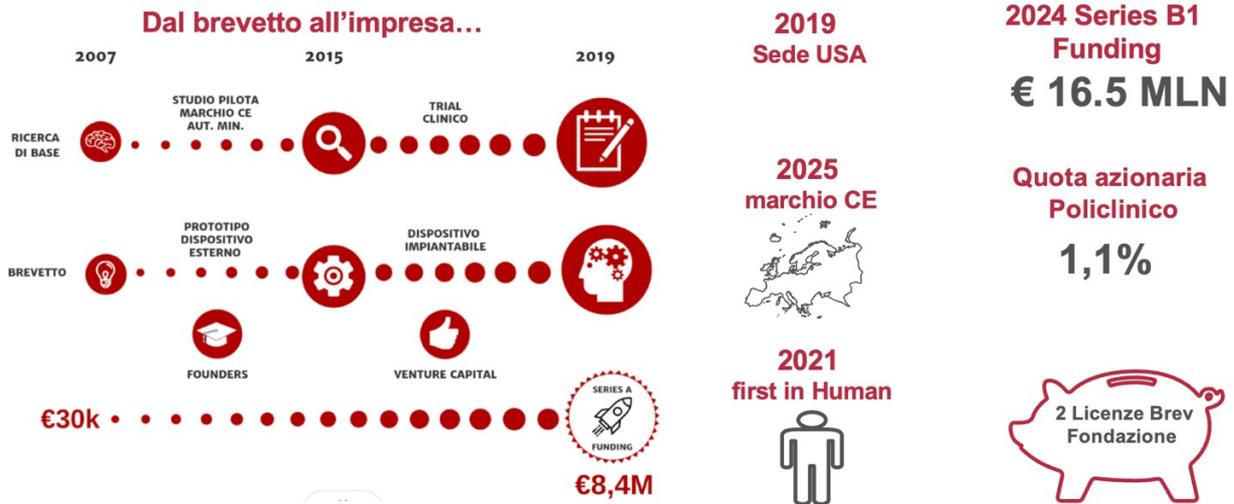


Figura 18: Newronika S.p.A: dall'idea al mercato.

Episkey S.r.l. è una *start-up* innovativa che ha l'obiettivo di sviluppare e commercializzare dispositivi medici e reagenti derivati da emocomponenti ottenuti dal sangue del cordone ombelicale. Attiva nel campo della medicina e della chirurgia rigenerativa, Episkey è contitolare di alcuni brevetti sviluppati dal Policlinico che valorizza al fine di migliorare le aspettative e la qualità di vita di pazienti affetti da patologie invalidanti.



Progetti della SS TECHNOLOGY TRANSFER in corso di svolgimento.

Nel corso del 2024, il progressivo rafforzamento delle collaborazioni con diversi IRCCS italiani su progettualità condivise e l'adesione a bandi di finanziamento dedicati hanno consentito alla SS TECHNOLOGY TRANSFER di partecipare con successo a iniziative nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e del Piano Nazionale Complementare (PNC). Grazie a queste attività, la SS TECHNOLOGY TRANSFER è risultata assegnataria di importanti finanziamenti, confermando la capacità della struttura di attrarre risorse attraverso bandi competitivi. L'anno è stato inoltre caratterizzato da un'intensa operatività legata alla realizzazione dei progetti finanziati, che vengono descritti nei paragrafi successivi.

La SS TECHNOLOGY TRANSFER coordina, in qualità di capofila, il programma **HEALTH-POC-IRCCS**, finanziato con un contributo complessivo di € 690.000 nell'ambito del bando promosso dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT) per la valorizzazione dei brevetti tramite il sostegno a progetti *Proof of Concept* (PoC) presentati da Università, Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e IRCCS italiani.

Il programma ha l'obiettivo di innalzare il *Technology Readiness Level* (TRL) delle tecnologie brevettate derivanti dall'attività di ricerca traslazionale svolta presso il Policlinico e gli IRCCS partner: CRO di Aviano, IRCCS Bonino Pulejo di Messina e IRCCS De Bellis di Castellana Grotte (Figura 19). L'iniziativa mira a consolidare il livello di maturità tecnologica delle innovazioni, favorendone l'ingresso sul mercato attraverso lo sviluppo di nuove terapie e dispositivi medici in grado di migliorare le prospettive di cura per i pazienti delle nostre comunità (Figura ZZ). Nell'ambito del programma è stato possibile finanziare tre progetti di sviluppo relativi a tecnologie brevettate con titolarità del Policlinico: "Composizioni oftalmiche innovative" (Brev029); "Anticorpo monoclonale specifico per il cromosoma Y e il suo utilizzo in kit di diagnosi prenatale" (Brev 049); "Metodo per la produzione di formaggio destinato a pazienti nefropatici" (Brev040).



Capofila: IRCCS Policlinico di Milano

Partner:

- IRCCS CRO di Aviano
- IRCCS De Bellis di Castellana Grotte
- IRCCS Bonino Pulejo di Messina

Progetti del programma PoC: 9

TRL iniziale: 2/3

TRL finale: 4/5

Figura 19: Programma “Health-PoC-IRCCS” come esempio di networking tra IRCCS.

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.



Nel contesto del progetto “PerfeTTO”, e in particolare nel Work Package 5 con ruolo di Task leader, finanziato per un totale di € 270.175,00, la SS TECHNOLOGY TRANSFER ha partecipato attivamente alla creazione di un programma di accelerazione (TT Accelerator) dedicato allo sviluppo delle competenze dei Technology Transfer Officer degli Enti (IRCCS, Università e Organismi di Ricerca) partner di progetto. Le attività preparatorie hanno visto la redazione di un Regolamento del programma di accelerazione e di tutta la documentazione accessoria (accordi di gestione dei dati, informativa privacy, modulo di candidatura alla call, griglia di valutazione delle candidature), la selezione di un Advisory Board costituito da esperti nel settore Life Science, la selezione di professionisti e società di consulenza da coinvolgere nel programma a supporto dei team selezionati. A settembre 2024 è stata lanciata la call del programma TT Accelerator che ha visto la candidatura di 45 team, di cui 17 sono stati selezionati e hanno avuto accesso alle attività previste dal programma (*mentorship*, consulenze e formazione) che si svolgerà nel primo semestre del 2025 (Figura 20).

La SS TECHNOLOGY TRANSFER è stata selezionata nel programma del TT Accelerator con il brevetto dal titolo “Nuovo biomarker per la diagnosi precoce di malattia di Alzheimer (Brev 054)”.

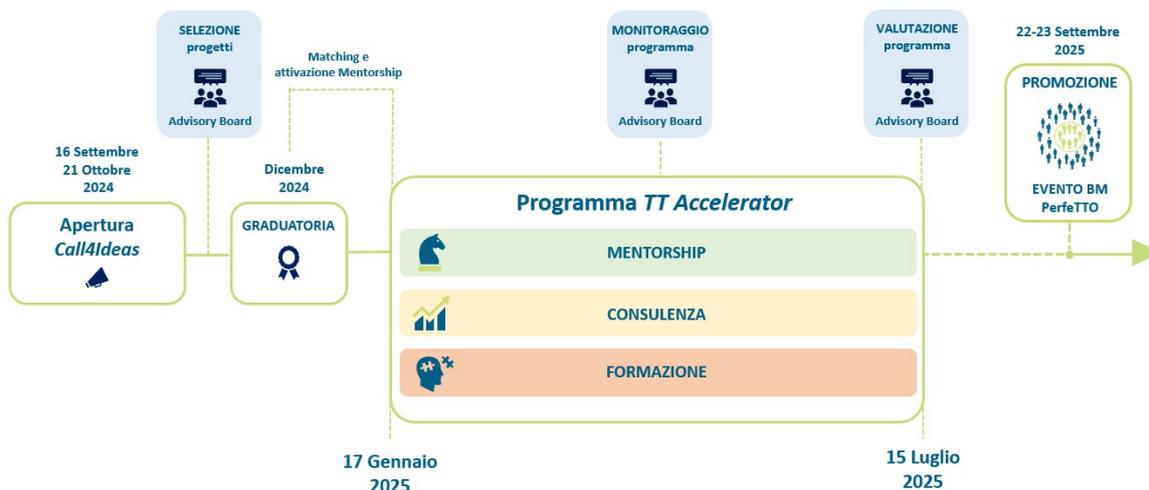


Figura 20 – Timeline del programma TT Accelerator- Network PerfeTTO



Si segnala infine la partecipazione al progetto Innovation Procurement for CO-DEvelopment (**InnoPro4CODE**) finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del programma Horizon 2021-2027 che ha visto collaborare centri di ricerca europei tra cui il CRO di Aviano, il Policlinico di Milano, l'Ospedale Universitario di Santaros Klinikos Santariskiu di Vilnius (Lituania) e l'UBImedical, Hospital di Covilhã (Portogallo). L'obiettivo principale di InnoPro4CODE è stimolare la trasmissione delle buone pratiche per l'acquisizione e la valorizzazione delle tecnologie da parte dei centri di ricerca con una reputazione consolidata nell'innovazione in ambito deep tech al fine di limitare la perdita di fatturato e clinica dovuta ad una condizione di avanzamento tecnologico troppo ridotto.

Nel 2023, si è concluso ufficialmente il progetto *TTO4IRCCS*, coordinato dalla SS TECHNOLOGY TRANSFER del Policlinico, che ha avuto l'obiettivo di implementare procedure e buone prassi di trasferimento tecnologico nei quattro IRCCS pubblici lombardi. Il progetto, realizzato grazie alla fattiva collaborazione tra il Policlinico di Milano, il San Matteo di Pavia, l'Istituto Neurologico Carlo Besta e l'Istituto Nazionale dei Tumori, si è svolto sotto l'egida di Regione Lombardia. Uno dei risultati più significativi è stata la creazione di un team coeso di professionisti con competenze trasversali, che ha collaborato attivamente alla definizione di nuovi iter procedurali condivisi, **tuttora in vigore come buone pratiche per il trasferimento tecnologico in enti pubblici**. Tra questi si segnalano:

- la redazione di un **regolamento congiunto in materia di proprietà intellettuale**;
- la redazione di un **regolamento per la creazione di spin-off**;
- la costituzione di una **commissione brevetti congiunta**, composta da professionisti esterni incaricati di valutare le tecnologie più promettenti sviluppate nei quattro IRCCS, coordinata dalla SS TECHNOLOGY TRANSFER del Policlinico;
- la costituzione di una **commissione spin-off congiunta**, composta da professionisti interni esperti in materia di creazione di impresa in ciascuna Direzione Scientifica;

Questi ultimi due strumenti, in particolare, rappresentano elementi innovativi di governance che si auspica possano favorire concretamente la nascita di nuove imprese nell'ambito della ricerca traslazionale pubblica.



Il progetto ha inoltre permesso di sviluppare una **strategia di comunicazione condivisa**, volta a valorizzare le tecnologie brevettate da ciascun ente. Il Policlinico ha curato integralmente la progettazione e lo sviluppo del sito web dedicato (www.tto4irccs.it), che presenta in modo chiaro e moderno le aree di eccellenza, i brevetti e i progetti di ricerca dei quattro IRCCS. Per ampliare ulteriormente la visibilità e favorire nuove opportunità di contatto, sono state realizzate, con il supporto di una troupe professionale, video-interviste agli inventori sulle seguenti tecnologie: “Metodo di diagnosi prenatale non invasiva” (Brev025); “Vescicole extracellulari “(Brev035); “Circuito extracorporeo per la rimozione della CO₂ nel sangue “(Brev038); “Inibitori mi-RNA129 per trattare o prevenire la Sclerosi Laterale (Brev 042); “Metodo per stimare parametri di un encefalo (Brev044).

I video sono disponibili sul sito web istituzionale alla pagina: <https://www.policlinico.mi.it/technology-transfer-office/offerta>.

Anche nel 2024 la SS TECHNOLOGY TRANSFER del Policlinico ha coordinato il **Gruppo di Lavoro (GdL) di Ricognizione Puntuale** del Ministero della Salute sulle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS nella realizzazione della settima ricognizione puntuale sui dati relativi agli anni 2022-2023 (53 IRCCS) che si è svolta per la prima volta con un questionario in formato elettronico sul portale “*Workflow della Ricerca*”.

Regolamenti e procedure

Con l'entrata in vigore la legge n. 102 del 24/07/2023 che modifica il Codice della Proprietà Industriale (o CPI, d. lgs. 10/02/2005, n. 30) la SS TECHNOLOGY TRANSFER si è attivato per aggiornare il “**Regolamento per la Tutela, Gestione e Valorizzazione della Proprietà Intellettuale**” della Fondazione. Il nuovo Regolamento è stato presentato e approvato in CdA nella Seduta del 28 novembre 2024. Tra le novità più importanti introdotte da questa riforma si segnala l'abolizione del c.d. “*professor's privilege*”, attraverso la previsione dell'attribuzione della titolarità delle invenzioni realizzate dal personale di ricerca alla struttura di appartenenza e, solo in caso di inerzia di quest'ultima, al ricercatore. Con questa modifica del CPI, Università, IRCCS ed Enti di Ricerca, sono effettivi titolari di tutte le invenzioni nate al loro interno; ai ricercatori continuano ad essere riconosciuti tutti i diritti morali correlati (tra cui l'essere riconosciuti autori dell'invenzione), ma, ai sensi del nuovo art. 65 del CPI, l'ente di appartenenza acquisisce direttamente la titolarità, e quindi la proprietà dell'invenzione.



In stretta collaborazione con la SC Qualità della Fondazione IRCCS, sono stati finalizzati i seguenti regolamenti adottati in Consiglio di Amministrazione e i seguenti Moduli/Istruzioni Operative inerenti le attività di competenza del trasferimento tecnologico:

- ✓ **R.16.F** Regolamento per la Tutela, Gestione e Valorizzazione della Proprietà Intellettuale
- ✓ **R.16.F** all. 1 Modulo di accettazione del regolamento inventori
- ✓ **R.16.F** all. 2 Modulo di rapporto di invenzione
- ✓ **R.16.F** all. 3 Modulo di rapporto del software
- ✓ **R.36.F** Regolamento per la creazione di nuove realtà imprenditoriali nelle forme di spin-off
- ✓ **R.36.F M 01** Modulo di proposta imprenditoriale
- ✓ **IO.03.060** gestione finanziamento progetti nel programma investigator-initiated- innovation
- ✓ **IO.03.060 M.01** Modulo per la presentazione dei progetti nel programma investigator-initiated- innovation
- ✓ **IO.03.060 M.02** Modulo per la rendicontazione dei progetti nel programma investigator-initiated- innovation
- ✓ **IO.03.RIC** Istruzione operativa per la predisposizione di accordi per il trasferimento di materiale biologico (MTA)
- ✓ **IO.03.RIC M 01** Material Transfer Agreement (MTA) dichiarazione di responsabilità e modulo di richiesta

É in corso di revisione e aggiornamento il seguente Regolamento:

- ✓ **R.28.F** Regolamento per il trasferimento di campioni del materiale biologico

Attività di formazione sul trasferimento tecnologico

Nel 2024 il personale della SS TECHNOLOGY TRANSFER ha partecipato a numerosi eventi nazionali e internazionali di formazione per accrescere la professionalità e per ampliare il networking con altri enti. In particolare:

“Start-up Academy Life Sciences” (prima edizione) attività di formazione on-line, coaching e mentoring nel percorso di training imprenditoriale (dicembre2024);



“**HiSeedTech**” attività di formazione on-line del programma Se3 di EIT Deep Tech Talent Initiative;

“**S3E – Southern European Entrepreneurship Start** un corso online, finanziato dall’ Unione Europea, sulla commercializzazione e sull’imprenditorialità (Febbraio- Giugno 2024);

Nell’ambito del progetto “**Life Science TTO Network – PerfeTTO**”, il personale della SS TECHNOLOGY TRANSFER ha partecipato ai corsi online “Scouting delle tecnologie innovative e ricerche di prior art e analisi di mercato” (tenutosi il 13/09/2024), “Come promuovere le tecnologie innovative sul mercato” (tenutosi il 27/09/2024), “Ricerca e Sviluppo: diverse forme collaborazioni (collaborativa, commissionata e co-sviluppo)” (tenutosi il 25/10/2024), “Cenni su aspetti regolatori del settore Life sciences (pharma+ medical device+kit diagnostici) (tenutosi il 21/11/2024) e “Redazione di un business plan” (tenutosi il 20/12/2024).

É in programma per il 2025 un webinar di aggiornamento tenuto dal personale della SS TECHNOLOGY TRANSFER dedicato ai ricercatori di Fondazione riguardante il nuovo regolamento in materia di proprietà intellettuale che recepisce la modifica il Codice della Proprietà Industriale e l’abolizione del “*professor’s privilege*”.



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 La consultazione della letteratura scientifica internazionale è indispensabile sia per l'attività di aggiornamento delle proprie competenze cliniche sia per quella di ricerca scientifica. Questo è tanto più vero in un IRCCS che ha come compito specifico proprio quello di svolgere quella ricerca traslazionale che porta a migliorare il servizio al paziente, sia dal punto di vista clinico che quello organizzativo. In questo contesto, la Biblioteca Scientifica ha quindi come compito di base quello di rendere accessibili le risorse bibliografiche necessarie ai propri utenti, sia clinici che ricercatori puri, nella maniera più facile, immediata, completa ed economicamente sostenibile.

Gli acquisti di intere collezioni di riviste di ambito biomedico direttamente dalle case editrici fatti in prima persona dalla Biblioteca Scientifica 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) le consente di mettere a disposizione della propria utenza oltre 15.000 riviste scientifiche dei principali editori mondiali, quali Elsevier, Springer, Nature Publishing Group, Wiley, Sage, Jama, Cochrane Library, BMJ Publishing Group, Karger, Thieme. I dati a nostra disposizione confermano che per il 2024, si sono scaricati grazie alle sole risorse Bibliosan, oltre 92.000 documenti (per completezza, vanno segnalate anche le quasi 13.000 sessioni in banche dati garantite da Bibliosan altrimenti fruibili a pagamento)

In questo contesto, l'attività di *Document Delivery* tradizionale, 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, anche nell'esperienza della Biblioteca Scientifica è marginale, anche se i numeri dalle statistiche del 2024, che comprendono sia le richieste interne dei nostri ricercatori che quelle di biblioteche che hanno bisogno della nostra collaborazione, mostrano dei numeri in evidente ripresa, oltre i 1.000 documenti forniti.



Certamente, in misura decisamente minore, anche il diffondersi del movimento dell' 'Open Science', favorito anche dalle istituzioni europee, che ha condotto ad un modello nel quale la lettura dell'articolo scientifico avviene senza la necessità di un abbonamento alla rivista, ha favorito la facilità e l'immediatezza della circolazione delle informazioni creando però contemporaneamente problematiche a livello economico che è necessario affrontare.

Le problematiche economiche sono diventate un campo di azione delicato su cui la Biblioteca può dare il proprio contributo. I problemi nascono perché la gratuità di lettura offerta dalle riviste Open Access è in realtà resa possibile dal pagamento delle spese di pubblicazione da parte degli autori del documento quindi, in ultima analisi, a carico degli Enti cui appartengono. Queste spese di pubblicazione per gli articoli (APC) superano, talvolta abbondantemente, i 4.000 euro / documento quindi, per Enti come il nostro che produce molta letteratura scientifica, i costi potrebbero essere molto elevati.

All'interno dei consorzi bibliotecari cui appartiene e grazie a rapporti consolidati con le Case Editrici, la Biblioteca Scientifica può garantire ai propri ricercatori un numero, al momento limitato, di articoli pubblicabili senza spese di APC sulle riviste delle case editrici Wiley e Taylor & Francis oltre a garantire sconti sulle tariffe degli editori Oxford University Press (20%), Sage (15%) e Frontiers Media (10%). Questo è possibile grazie ai cosiddetti "Transforming Agreement", stipulati attraverso i consorzi cui accennato in precedenza, che consentono, grazie a lievi aumenti dei costi degli abbonamenti, di fruire di tali facilitazioni tariffarie. Il risparmio attraverso queste iniziative è significativo (ad oggi, solo per la casa editrice Frontiers Media quantificabile in ca. € 25.000) anche se ancora insufficiente per affermare di avere tamponato il problema a sufficienza.

In tutto questo, il nucleo delle attività di una Biblioteca in un istituto di ricerca, rimane quelle che genericamente può essere definito come il supporto alla ricerca, all'attività pubblicistica e alla valutazione dei risultati ottenuti. Essendo la valutazione della qualità della ricerca basata sulla consistenza dei suoi risultati (Grant competitivi ottenuti, brevetti, spin off, etc.), analizzare i prodotti finali immediatamente disponibili ossia le pubblicazioni scientifiche aiuta ad indirizzare le risorse umane ed economiche a disposizione verso i settori / ricercatori che ragionevolmente garantiscono risultati più significativi. Un'analisi di questo tipo viene fatta attraverso l'utilizzo degli indicatori bibliometrici consolidati internazionalmente che portano ad una valutazione 'oggettiva' della qualità della rivista su cui si pubblica, della validità dei singoli ricercatori e dei gruppi di ricerca nei quali sono inseriti, dell'impatto sulla comunità



scientifici dei risultati ottenuti etc. che messi insieme danno un quadro realistico della significatività della ricerca biomedica.

Queste valutazioni fatte dalla Biblioteca sull'attività complessiva del nostro IRCCS aiutano l'Ente a indirizzare in maniera produttiva gli investimenti ma, in realtà, le stesse procedure sono utili anche applicate 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.), dalle dinamiche legate alle attività dei ricercatori stabilizzati nella Sanità Pubblica (i cosiddetti "Piramidati"), dalle esigenze particolari dei ricercatori (es. Esame di abilitazione all'insegnamento universitario), etc.

Per la loro utilità, la Biblioteca Scientifica è parte attiva nella diffusione della conoscenza degli indicatori bibliometrici applicati nelle valutazioni con l'implementazione di un sistema personalizzato di 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 loro conoscenza può essere vantaggiosa anche dal punto di vista più immediatamente operativo, come ad esempio, impedendo, attraverso le analisi bibliometriche dei giornali, di cadere vittime della cosiddetta "editoria predatoria" che si verifica quando certi editori, millantando una credibilità basata su performance bibliometriche 'ambigue' da loro costruite, chiedono contributi per le spese di pubblicazione non proporzionali alla normalmente scarsa o inesistente qualità delle loro riviste sfruttando il desiderio di pubblicare dei ricercatori meno informati.

Sono oggetto di altrettanta attenzione anche la diffusione delle informazioni riguardanti l'editoria, il processo di scrittura di un articolo scientifico (dalla ricerca bibliografica sulle banche dati biomediche internazionali alla scelta delle riviste su cui pubblicare, dalla raccolta e conservazione dei dati scientifici alla loro condivisione secondo la regolamentazione nazionale ed europea, etc.) e della sua pubblicazione.

Analisi Produttività Scientifica Per potere accedere ai fondi della Ricerca Corrente erogati annualmente dal Ministero della Salute, la Biblioteca Scientifica ha il compito di raccogliere e presentare i dati riguardanti attività pubblicistica della Fondazione inserendoli nel database *Work Flow* della Ricerca del Ministero. Questa operazione è necessaria affinché, dopo le opportune correzioni da parte della 'Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità' volte ad eliminare i lavori che non rispettano le norme da loro



stabilite nel documento di “Programmazione Triennale 2022-2024”, sia loro possibile stabilire quale quota dei fondi a disposizione degli IRCCS politematici sarà di spettanza della nostra Fondazione. Il lavoro iniziale di estrazione dei dati dalle principali banche dati biomediche internazionali (PubMed / Scopus / WoS-Web of Science) è un’attività che si svolge durante l’intero arco dell’anno essendo numerose le informazioni da controllare ed estrapolare ricavabili unicamente dal PDF originale del documento nelle oltre 2.000 pubblicazioni totali che annualmente il nostro Ente può vantare. L’interrogazione avviene attraverso l’uso di una stringa di ricerca specifica elaborata dalla Biblioteca che interroga il campo ‘affiliazione’ dichiarata dagli autori, specifica ma sufficientemente ampia da consentire ragionevolmente di catturare tutto ciò che coinvolge nostri ricercatori. Si utilizzano a tale scopo anche le profilazioni che le banche dati fanno di tutti gli Enti di ricerca nel loro complesso che, per quanto contenenti molte inesattezze, possono ampliare il numero delle pubblicazioni catturate ed effettivamente prodotte dal nostro Ente. Dal 2024, la Biblioteca ha anche utilizzato i dati ricavati dai profili creati per i singoli ricercatori dagli stessi databases. Essendo i nostri ricercatori dichiarati al Ministero della Salute per il 2024 come autori di almeno una pubblicazione in numero di 657, il lavoro è stato particolarmente impegnativo, anche se utile non solo per integrare i dati ottenuti dalle precedenti operazioni ma anche per estrapolare i lavori del personale che non esprimeva in maniera corretta secondo i parametri ministeriali la propria affiliazione al nostro Ente al fine di poterli eventualmente correggere.

I dati così raccolti sono inviati alle segreterie delle nostre Strutture Complesse per eventuali integrazioni / suggerimenti e, in ultimo, ulteriormente corretti dalla Biblioteca per presentare dati conformi alle regole ministeriali e per assicurarsi che quanto dichiarato rientri nelle Aree Tematiche di ricerca assegnate alla nostra Fondazione.

Infatti, secondo quanto stabilito dal Decreto Legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 riguardante il riordino della disciplina degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, anche al fine di correlare con più chiarezza l’attività di ricerca e quella assistenziale, agli IRCCS è stato dato il compito di svolgere la propria attività scientifica in Aree di Ricerca che riprendessero, con modifiche per adattare alla realtà del sistema, le grandi categorie disciplinari internazionali (MDC – Major Diagnostic Category) sotto le quali sono anche raggruppati i DRG usati nell’assistenza.

Le Aree Tematiche di nostra competenza sono 7 e sulle attività svolte in questi settori vengono stabiliti i finanziamenti della Ricerca Corrente, sempre che i dati collegati alle pubblicazioni superino un valore soglia,



stabilito nel Decreto Legislativo, al di sotto del quale tutto ciò che è stato prodotto in quell'area di ricerca, anche in campo clinico, viene eliminata dalla valutazione. Per questo assume particolare importanza l'azione di redistribuzione delle pubblicazioni a cavallo di più Aree Tematiche fatta dalla Biblioteca per consolidare il raggiungimento di tali soglie.

Nelle tabelle di seguito sono riassunti i risultati ottenuti nel 2024 espressi in Impact Factor normalizzato, indice estremamente significativo della qualità dei lavori non solo perché è il parametro utilizzato dal Ministero della Salute, ma anche perché valuta in un unico indicatore l'importanza della rivista su cui appaiono (quartili basati sull'Impact Factor 'grezzo'), le tipologia dei lavori prodotti (editoriale, articolo originale, 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).

Tabella21 – Risultati ricerca IRCCS 2024 – dati dichiarati

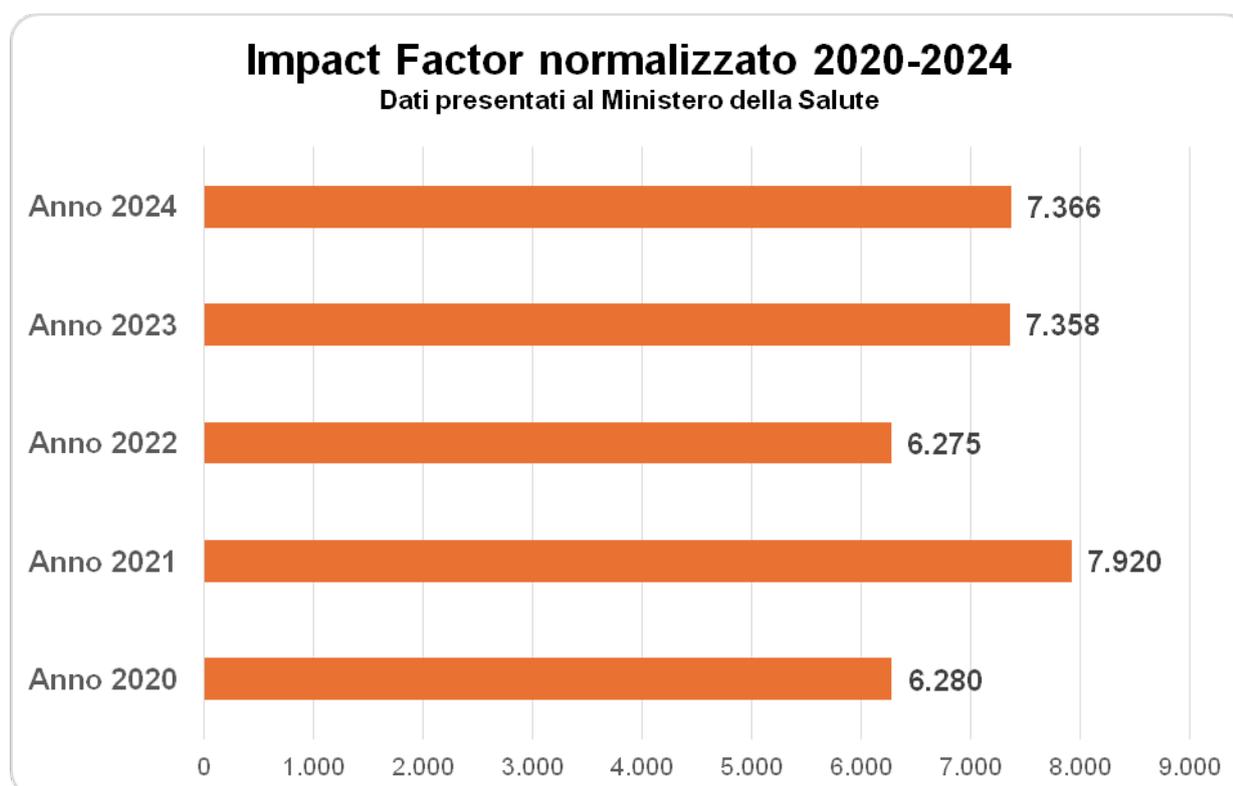
Area tematica	Lavori 2024	I.F. normalizzato dichiarato	I.F. normalizzato minimo richiesto
Cardiologia-Pneumologia	256	1.345,50	900
Ematologia e Immunologia	285	1.445,31	700
Gastroenterologia	133	1.057,28	500
Neurologia	228	1.094,56	900
Oncologia	233	1.061,14	900
Ostetricia e Ginecologia	182	784,69	500
Trapiantologia	119	577,58	500
Totale complessivo	1.436	7.366,06	

N.B. Essendo i dati ufficialmente dichiarati al Ministero, la tabella non comprende discipline come Endocrinologia, Dermatologia, Odontostomatologia, etc., tradizionalmente vivaci nella nostra ricerca che però non rientrano nella nostra attività IRCCS. Oltre a quelli, non sono inclusi i lavori eliminati dalla correzione della Biblioteca perché non in regola con le indicazioni della Programmazione Triennale 2022-2024



Il confronto con gli anni passati mostra una tenuta significativa su livelli molto alti non troppo distanti da quelli del 2021, anno in cui i dati erano pesantemente influenzati dalla ricerca legata alla pandemia COVID-19 che ha visto il nostro Ente coinvolto in prima linea, non solo per gli aspetti scientifici ma anche per quelli legati all'assistenza.

Fig.22 – Confronto I.F. normalizzato nel quinquennio 2020-2024



L'aver confermato i dati del 2023 che aveva visto un incremento del +17% sul 2022 è da considerare un indicatore della vitalità della nostra ricerca.

Altrettanto significativi è il fatto che

- nel **49,5%** dei nostri lavori, almeno un nostro ricercatore sia risultato essere in prima o ultima posizione nella lista degli autori oppure corresponding author ossia in una collocazione o ruolo nel lavoro che attestano la centralità del loro contributo alla ricerca.
- Il **67,3%** delle nostre pubblicazioni è su riviste nel primo quartile della propria disciplina ovvero, è nel 25% delle riviste più importanti nel proprio settore scientifico



Per quanto riguarda la distribuzione interna dei fondi ricevuti per la Ricerca Corrente, sono stati applicati integralmente gli stessi criteri utilizzati dal Ministero, considerando per la prima volta nel 2024 anche gli indicatori bibliometrici citazionali (Citation Index e FWCI) e distribuendo lo score di ogni singolo lavoro inserito nel report al Ministero tra le singole Strutture Complesse in percentuali rispecchianti l'effettivo loro contributo alla stesura del documento.

Ulteriore cambiamento è stata l'introduzione di un meccanismo di distribuzione dei fondi tendente a facilitare il superamento della logica della gestione del finanziamento in carico alle singole Strutture Complesse per portare invece al convergere dei fondi verso una progettualità comune all'interno della stessa Area Tematica di ricerca (finanziamento ai progetti all'interno di un'area tematica vs finanziamento alle singole S.C.). Essendo innovazioni che richiedono cambiamenti organizzativi, oltre che di mentalità, i possibili risultati positivi si potranno apprezzare solo nel breve-medio periodo.

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. È 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 Performance Computer (HPC) inizialmente prevedeva: 2 nodi di front-end, 16 nodi di calcolo, 4 nodi per lo storage primario e 4 nodi per lo storage di backup, per un totale di 448 core CPU, 6,144 TB di RAM e 240 TB (effettivi 185 TB) di storage long-term. Grazie alle risorse del PNC è stato incrementato lo spazio di storage aggiungendo 4 nodi al sistema primario e 4 al secondario, per arrivare agli attuali 720 TB (640 TB effettivi) distribuiti su 8 nodi nello storage primario; altrettanti sono stati installati nel sito secondario per lo storage di backup.



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.

Dal 2022 a fine 2023 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.

Nel 2024 sono state eseguiti 630 WES, 72 RNAseq bulk, 65 TS, 1253 Esoma clinico (per l'Unità di Genetica Medica), 968 ChipSeq (in collaborazione con la Fondazione INGM) e 40 WGS Long reads su piattaforma Nanopore.

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.

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 Cell Factory della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico è una struttura dedicata alla ricerca di base e traslazionale sulle cellule staminali, e all'applicazione clinica di prodotti cellulari per la sperimentazione di terapie avanzate prevalentemente nell'ambito della medicina rigenerativa.

Tra le popolazioni cellulari maggiormente studiate figurano le cellule staminali ematopoietiche e non ematopoietiche, isolate da sangue cordonale e da midollo osseo. Recentemente, anche grazie al sostegno della Comunità Europea, la ricerca si è estesa a nuove prospettive terapeutiche offerte da vescicole extracellulari, esosomi e cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). Nel campo dei modelli tridimensionali (3D), la Cell Factory sviluppa organoidi e assembloidi pancreatici, impiegati come piattaforme innovative per lo studio dei meccanismi dell'infiammazione e del danno tissutale. Parallelamente, vengono realizzati organoidi e assembloidi polmonari per indagare gli effetti del danno da ischemia-riperfusion e dell'esposizione a micro- e nanoplastiche sulla salute umana. Su questi modelli vengono testate strategie terapeutiche cellulari e cell-free, valutandone il potenziale rigenerativo.

Un ambito di ricerca emergente riguarda lo studio delle CAR-T, in quanto promettente strumento terapeutico in oncologia. Questa SS rappresenta dunque un polo di ricerca traslazionale, nato per accompagnare lo sviluppo di terapie cellulari e geniche innovative dal laboratorio alla clinica. In stretta sinergia con i gruppi clinici e sperimentali, contribuisce in modo determinante alla valutazione biologica, farmacologica e tecnologica di nuovi approcci terapeutici, offrendo competenze metodologiche, supporto



tecnico e una capacità produttiva conforme agli standard GMP. Questo posizionamento consente alla struttura di trasformare idee scientifiche in protocolli terapeutici reali, favorendo la transizione della ricerca biomedica verso l'impiego clinico.

Presso il Padiglione Invernizzi, è in corso l'accreditamento AIFA dei nuovi locali GMP della Cell Factory per il potenziamento infrastrutturale e l'espansione delle attività produttive. L'obiettivo è valorizzare la struttura come piattaforma innovativa per la medicina personalizzata, capace di rispondere alle esigenze cliniche emergenti, ponendosi al centro della rete nazionale per lo sviluppo e la produzione di terapie cellulari in ambito trapiantologico e oltre.

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. 23: 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-riperfusionne 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-MSK) 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 2024 è stato pubblicato il seguente lavoro scientifico (in grassetto i nomi degli autori appartenenti alla SS Terapie Cellulari e Geniche):

1. **Barilani M, Peli V, Manzini P, Pistoni C, Rusconi F**, Pinatel EM, Pischiutta F, **Tace D, Iachini MC, Elia N**, Tribuzio F, Banfi F, Sessa A, Cherubini A, Dolo V, Bollati V, Fiandra L, Longhi E, Zanier ER, **Lazzari L**. Extracellular Vesicles From Human Induced Pluripotent Stem Cells Exhibit A Unique MicroRNA And CircRNA Signature. International Journal of Biological Sciences 20:6255-6278, 2024. doi: 10.7150/ijbs.100113
2. **Cherubini A, Rusconi F, Piras R**, Wächtershäuser KN, **Dossena M, Barilani M, Mei C**, Hof L, Sordi V, Pampaloni F, Dolo V, Piemonti L, **Lazzari L**. Exploring human pancreatic organoid modelling through single-cell RNA sequencing analysis. Communications Biology 7:1527, 2024. doi: 10.1038/s42003-024-07193-3
3. **Elia N**, Prinelli F, **Peli V**, Conti V, **Barilani M, Mei C**, Castaldi S, **Lazzari L**. Public attitudes in Italy towards the use of human pluripotent stem cells. Frontiers in Public Health, 12, 2024, doi: 10.3389/fpubh.2024.1491257
4. **Montemurro T, Lavazza C, Montelatici E, Budelli S, La Rosa S, Barilani M, Mei C, Manzini P**, Ratti I, Cimoni S, Brasca M, Prati D, Saporiti G, Astori G, Elice F, **Giordano R, Lazzari L**. Off-the-Shelf Cord-Blood Mesenchymal Stromal Cells: Production, Quality Control, and Clinical Use. Cells 13:1066, 2024. doi: 10.3390/cells13121066

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. 24**

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 affetti 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-MSC
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 2024 sono stati prodotti e rilasciati 6 lotti di cellule mesenchimali autologhe da midollo osseo (CF-BM-MSC) nell'ambito del protocollo EudraCT number 2019-002749-40.

e) Studi di stabilità effettuati:

La verifica periodica delle condizioni di conservazione raccomandate e della qualità dei prodotti criopreservati (cellule mesenchimali da cordone ombelicale - CF-CB-MSC) viene effettuata con cadenza biennale. Come da pianificazione, nell'anno 2024 non sono stati eseguiti studi di stabilità.

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* - 8-9 luglio 2024 (Protocollo SDS N° 257434 del 05/07/2024)



- PQ microbiologica e particellare di ambienti a contaminazione controllata: verifica in condizioni di riposo (*at rest*) – 6 agosto 2024 (Protocollo Eurofins STULV24AA1563-1)
- *Media fill* del processo produttivo di cellule mesenchimali (MF012023) – febbraio 2024 (Protocollo Eurofins STULV24AA0294-1)
- *Media fill* del processo produttivo di cellule mesenchimali (MF022023) – luglio 2024 (Protocollo Eurofins STULV24AA1564-1)

g) Test di QC effettuati: numero per tipologia

Le attività effettuate nell'anno 2024 sono di seguito elencate:

- Gestiti 90 controlli di sterilità e 18 controlli di stabilità genomica;
- Effettuati 6 controlli su materia prima;
- Effettuate 98 sessioni tra campionamenti microbiologici e particellari;
- Effettuati 36 test clonogenici;
- Effettuati 369 test di conta cellulare automatizzata;
- Effettuati 239 test di citofluorimetria (vitalità, immunofenotipo, altro, valutazione esterna di qualità).

h) Qualifiche di metodi effettuate: tipologia e numero

Nell'anno 2024 non sono state introdotte modifiche ai metodi analitici in uso già convalidati e non sono stati convalidati nuovi metodi analitici.

i) Audit effettuati

Nel 2024 sono stati effettuati 6 audit a fornitori di servizi GMP (N=3 mediante invio di questionario, N=3 mediante visita di sopralluogo). I dettagli nella tabella seguente:

Fornitore	Tipo di audit	Frequenza audit	Data	Qualifica (data chiusura CAPA)
Citogenetica - Fondazione	Visita di sopralluogo	Biennale	03/12/2024	03/12/2024
Biobanca - Fondazione	Visita di sopralluogo	Biennale	19/11/2024	19/11/2024
Duimex	Questionario	Biennale	09/05/2024	20/05/2024
Edison	Questionario	Biennale	14/06/2024	29/07/2024
Thermo Fisher	Questionario	Biennale	04/03/2024	20/03/2024



Fornitore	Tipo di audit	Frequenza audit	Data	Qualifica (data chiusura CAPA)
Laboratorio Centrale - Fondazione	Visita di sopralluogo	Biennale	03/12/2024	03/12/2024

j) Controllo dei cambiamenti

Nell'anno 2024 sono stati controllati due cambiamenti relativi a impianti e sito produttivo, con le relative attività di convalida necessarie. Nella seguente tabella il dettaglio:

Numero	categoria	descrizione	Motivo del cambiamento	Approvazione cambiamento
012024	Impianti e servizi	Spostamento vials da tank T60S ad altro tank a vapori di azoto di ricerca	A causa delle poche posizioni disponibili per inserire nuove vials nel rack "A vial" del tank T60S. Si ritiene necessario spostare alcuni campioni in altro tank non dedicato esclusivamente ai prodotti GMP.	SI
022024	Sito produttivo	ampliamento del reparto di produzione di medicinali dell'officina farmaceutica Cell Factory della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore - Policlinico di Milano.	Si intende ampliare l'officina farmaceutica aggiungendo un nuovo reparto di produzione con 3 locali sperati in classe B presso il Padiglione Invernizzi 5° piano ala A.	Attività in corso

k) Processi di supporto – Attività di servizio

Nell'ambito del protocollo MATRIX - *Mesenchymal stromAl cells for Traumatic bRain Injury*, uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo di fase II (EudraCT number 2022-000680-49; sponsor ASST-MONZA; PI interno alla Fondazione: Prof. Nino Stocchetti, sono state cedute 8 preparazioni (4 preparazioni a contenuto ignoto a paziente) di PTC-MS-TP (prodotti della Cell Factory "Stefano Verri" della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori – Monza) per due pazienti nel protocollo MATRix, uno in data 21/03/2024 e l'altro in data 02/10/2024. In seguito all'utilizzo clinico delle preparazioni cedute, non sono stati registrati eventi avversi da parte del clinico somministratore.



Relazione redatta da

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, Giovanna Spinelli, Laura Staffolini, Francesca Stangalini.
- **SS Grants Office:** Gennaro Domenico Colella, Laura Della Corte, Eleonora Mini, Anna Oddera, Emanuela Russo.
- **Segreteria CET Lombardia 3:** Claudia Bozzi, Elisa Casati, Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Alessia Marchetti, Stefania Maschi, Federica Massacesi, Maddalena Patti.
- **SS Clinical Trial Center:** Stefania Antoniazzi, Laura Cortesi, Francesca Degl'Innocenti, Silvia Dell'Orto, Giuliana Fusetti, Gianluigi Galli, Lucrezia Magnini, Milena Scauso, Marco Sequi, Monica Sonzogni.
- **Ufficio Gestione Economica:** Michela Clerici, 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:** Rosaria Maria De Filippo, Maria Takeko Molisso, Valentina Vaira.
- **SS Terapie Cellulari e Geniche:** Silvia Budelli, Emilio Carrino, Alberto Coglot, Noemi Elia, Rosaria Giordano, Maria Chiara Iachini, Salvatore La Rosa, Cristiana Lavazza, Lorenza Lazzari, Elisa Montelatici, Valeria Peli, Dorian Tace, Yvan Torrente