



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

ANNO 2018



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



INDICE

▪ Ricerca Corrente	pag. 3
▪ Reti Programmatiche degli IRCCS	pag. 3
▪ Conto Capitale 2018	pag. 5
▪ 5 x 1000 anno 2016	pag. 5
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 6
▪ U.O.S. Grants Office	pag. 7
<i>Progetti Regionali</i>	<i>pag. 8</i>
<i>Progetti Nazionali</i>	<i>pag. 9</i>
<i>Progetti Europei e Internazionali</i>	<i>pag. 10</i>
<i>Progetti "Charities"</i>	<i>pag. 11</i>
<i>Progetti privati internazionali e altri Enti</i>	<i>pag. 12</i>
▪ Comitato di Etica e Sperimentazioni Cliniche	pag. 13
▪ U.O.S. Clinical Trial Center	pag. 25
▪ U.O.S. Technology Transfer	pag. 31
▪ Nucleo Malattie Rare	pag. 34
<i>Attività degli Specialisti trasversali</i>	<i>pag. 37</i>
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 37
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 38</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 39</i>
▪ I laboratori di ricerca di Via Pace	pag. 42
▪ Convenzione tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda OMP e la U.O. di Farmacologia Clinica Universitaria dell'A.O. Luigi Sacco	pag. 42
▪ Ringraziamenti	pag. 44



RICERCA CORRENTE La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le UU.OO. della Fondazione (€ 6.059.955), a fronte del finanziamento totale ottenuto dal Ministero della Salute di **€ 8.678.118,88** è avvenuta secondo il criterio meritocratico e trasparente, basato sulla produzione scientifica di ciascuna di esse, come è sempre stata tradizione del nostro IRCCS fin dalla sua creazione. Su tale finanziamento, gli uffici della Direzione Scientifica hanno complessivamente istituito /prorogato / assegnato nell'anno 2018 **n. 68** incarichi di collaborazioni coordinata e continuativa e **n. 92** borse di studio, oltre a coadiuvare come di consueto i ricercatori nella gestione delle restanti tipologie di spesa (acquisti per reagenti, altre spese di funzionamento, missioni, etc.) secondo i regolamenti interni vigenti.

RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS

L'interesse del Ministero della Salute alla costituzione di reti tematiche proprie degli IRCCS per specifiche aree di competenza, aventi lo scopo di favorire la diffusione delle informazioni, lo scambio di dati e di risultati scientifici, l'accesso a tecnologie complesse e lo sviluppo di progetti comuni, col fine ultimo di migliorare la prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione inerenti l'attività clinico-scientifica e a coordinare le azioni a livello nazionale ed internazionale, ha portato la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico negli anni scorsi all'adesione alla **Rete Cardiovascolare** ed alla **Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione** degli IRCCS. Con deliberazione n. 154 del 26 Luglio 2018 il Consiglio di Amministrazione della Fondazione ha formalizzato l'adesione alla **"Rete Nazionale di Ricerca sull'Invecchiamento e la Longevità Attiva – ITALIA LONGEVA"**, con lo scopo di sviluppare attività di studio e ricerca nell'ambito delle problematiche dell'invecchiamento attraverso l'attivazione di progetti di comune interesse con gli altri Enti aderenti alla istituenda Rete.

Nell'ambito dei fondi di Ricerca Corrente 2018 destinato alle reti collaborative tematiche tra gli IRCCS, il finanziamento attribuito alla nostra Fondazione è pari ad **€ 74.000,00**, distribuito come di seguito indicato:



RETE CARDIOVASCOLARE:

Caratterizzazione dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra cronica post-infartuale - VAVIRIMS

Centro Coordinatore: IRCCS Ospedale San Raffaele – P.I.: Prof. Paolo Guido Camici
Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Federico Lombardi
Importo: € 13.000,00 (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)

OUTcomes evaluation of current therapeutic STRategies for severe Aortic valve stenosi and the ageING population in Italy – OUTSTANDING

Centro Coordinatore: IRCCS Policlinico San Donato – P.I.: Prof. Marco Ranucci
Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Federico Lombardi
Importo: € 20.000,00 (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)

Studio Failing heArT in the Elderly - FATE

Centro Coordinatore: IRCCS Multimedica – P.I.: Prof. Edoardo Gronda
Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Federico Lombardi
Importo: € 20.000,00 (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)

RETE NEUROSCIENZE E DELLA RIABILITAZIONE:

SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E DI TELENEURORIABILITAZIONE NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Progetto 1: Neuroimaging quantitativo multimodale con applicazione di metodi di machine learning per lo studio delle demenze - FASE III

Centro Coordinatore: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta – Prof.ssa Maria Grazia Bruzzone
Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Prof. Fabio Maria Triulzi
Importo: € 25.000,00 (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)

Progetto 2: Caratterizzazione clinica e molecolare e correlazioni genotipo-fenotipo di pazienti affetti da malattia di Parkinson: sviluppo di protocolli innovativi

Centro Coordinatore: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Prof. Pietro Cortelli
Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Prof. Elio Angelo Scarpini
Importo: € 35.000,00 (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)



RETE NAZIONALE DI RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITA' ATTIVA – ITALIA LONGEVA

ROADMAP DELLA RICERCA SU INVECCHIAMENTO E MALATTIE ETÀ-CORRELATE – Centro Coordinatore: IRCCS Istituto Nazionale di Riposo e Cura per gli Anziani – Ancona – Prof.ssa Fabrizia Lattanzio

Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Prof. Matteo Cesari

Importo: **€ 35.000,00** (erogato il 50% con finanziamento RC 2018)

CONTO CAPITALE ANNO 2018

Nell'ambito del bando "Conto Capitale" aperto dal Ministero della Salute per l'esercizio finanziario 2018 per l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni finalizzate alla realizzazione di programmi di ricerca in coerenza con le linee di ricerca riconosciute all'Ente, la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ha partecipato con la seguente proposta, ottenendo il finanziamento per il progetto sotto riportato:

PROPOSTA CAT. "A" – Singolo IRCCS

"Nanofarmaci, Metabolomica e Terapie avanzate: ricerca di nuove soluzioni terapeutiche"

Responsabile scientifico: Dr. Daniele Prati

Importo: **€ 338.665,00**

5 x 1000 ANNO 2016

L'intero importo introitato dalla Fondazione relativo al 5 x 1000 anno 2016 (**€ 217.500,36**, di cui **€ 177.410,96** derivanti dalle preferenze espresse nel campo *ricerca sanitaria* e **€ 40.089,40** derivanti dalle preferenze espresse nel campo *ricerca scientifica*) è stato suddiviso tra i progetti qui sotto meglio specificati:

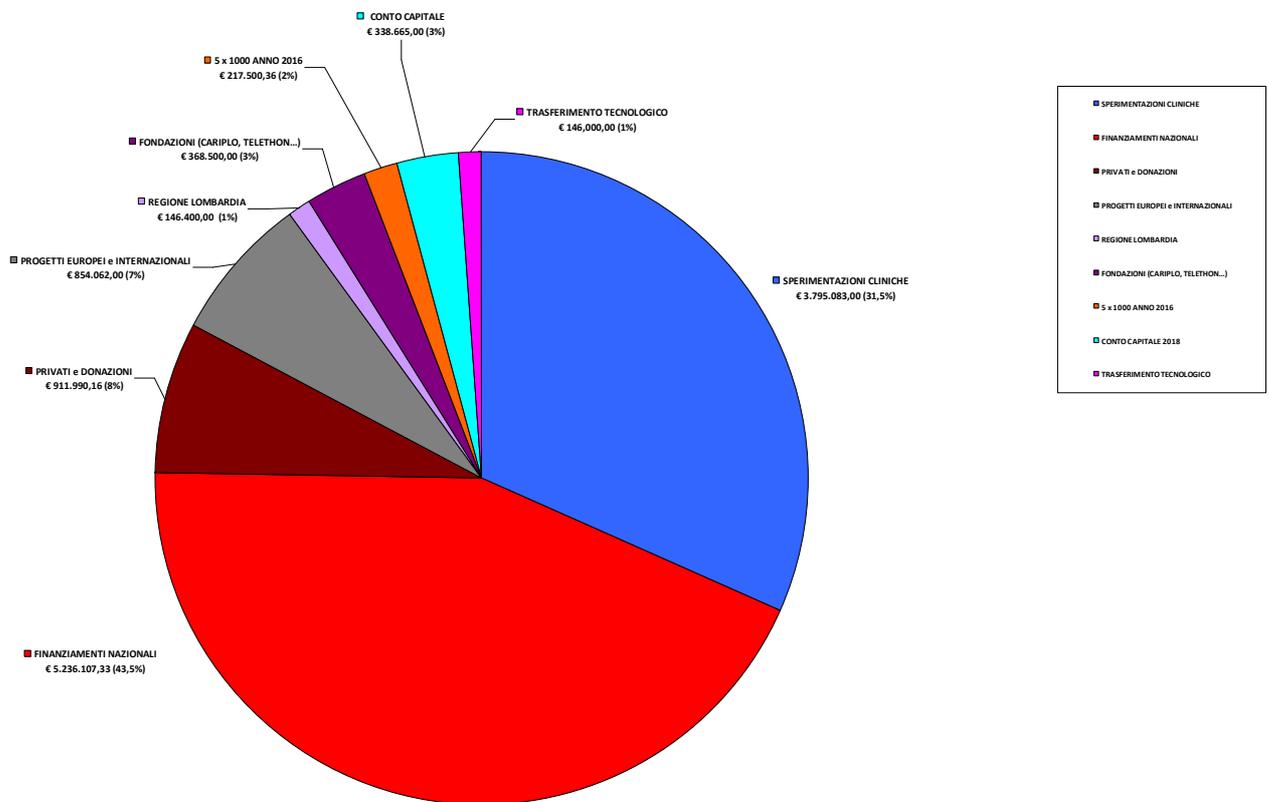
TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 2016 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Exosomal miRNA signature as prognostic marker in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with Nivolumab (Resp. Scientifico: Francesco Grossi)	€ 88.705.48	1.12.2018	30.11.2020



TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 2016 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Nuove conoscenze fisiopatologiche per la progettazione del trattamento endovascolare delle malattie dell'aorta toracica e addominale (Resp. Scientifico: Santi Trimarchi)	€ 88.705,48	1.3.2019	31.10.2020
(5 x 1000 anno 2016 MIUR) Studio con Risonanza Magnetica dei fasci di sostanza bianca nei neonati pretermine mediante morfometria con tensore di diffusione (Resp. Scientifico: Fabio Maria Triulzi)	€ 40.089,40	1.6.2019	31.05.2021

Altri fondi di ricerca. Il totale dei finanziamenti acquisiti dai ricercatori della Fondazione su fondi extra ricerca Corrente nell'anno 2018 è stato pari a **€ 12.014.307,85**.

FINANZIAMENTI EXTRA RICERCA CORRENTE 2018	
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	3.795.083,00
FINANZIAMENTI NAZIONALI	5.236.107,33
PRIVATI e DONAZIONI	911.990,16
PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	854.062,00
REGIONE LOMBARDIA	146.400,00
FONDAZIONI (CARIPLO, TELETHON...)	368.500,00
5 x 1000 ANNO 2016	217.500,36
CONTO CAPITALE 2018	338.665,00
TRASFERIMENTO TECNOLOGICO	146.000,00
TOTALE COMPLESSIVO	€ 12.014.307,85



U.O.S. GRANT OFFICE

Nel 2018 è proseguito il servizio di supporto ai ricercatori per la progettazione, gestione e rendicontazione dei progetti di ricerca. Sono inoltre continuati i contatti con gli enti finanziatori e la promozione interna mirata dei bandi di ricerca. È stata cura del Grant Office (GO) dare ai Direttori di tutte le Unità Operative le informazioni relative ai bandi (temi, termini, date di scadenza, link e contatti persona di riferimento), garantendo assistenza alla preparazione delle richieste di finanziamento, coerentemente ai contenuti, alla compilazione della modulistica, alla corretta applicazione dei regolamenti e dei requisiti stabiliti nei bandi garantendo il puntuale invio delle richieste di finanziamento, accuratamente compilate, al fine di massimizzare le possibilità di successo in sede di valutazione da parte degli Enti Finanziatori. Il lavoro del GO, come sempre, include anche la fase di formalizzazione dei contratti relativi ai progetti di ricerca finanziati,



negoziandone termini e condizioni. In caso di progetti multicentrici, il GO si occupa della stesura di protocolli d'intesa e di accordi interistituzionali con i partner scientifici, e, per questi ultimi, rappresenta il principale contatto amministrativo. E' proseguita la consueta collaborazione con le strutture amministrative interne per fornire il necessario supporto nella gestione dei finanziamenti, inclusa la corretta allocazione dei fondi di ricerca ed il monitoraggio delle spese sostenute, garantendo l'efficace ed efficiente utilizzo delle risorse, nel pieno rispetto delle procedure istituzionali.

La predisposizione delle rendicontazioni economiche relative alle spese sostenute, nel rispetto dei requisiti stabiliti dal singolo Ente Finanziatore, rimane compito del GO che provvede a fornire la documentazione giustificativa, ove richiesta, rappresentando così il principale interlocutore amministrativo per gli Enti Finanziatori.

Nel 2018 il GO ha seguito la stesura e la presentazioni di 42 proposte progettuali al bando interno di ricerca finalizzata all'utilizzo delle Piattaforme della Fondazione IRCCS, gestendo anche la distribuzione dei progetti ai valutatori esterni e la produzione della classifica finale che ha visto 12 progetti finanziati.

Una stima in difetto delle application seguite dal GO nel 2018, si aggira intorno ai 180 progetti.

Inoltre nel 2018 il GO ha collaborato attivamente al passaggio di adeguamento dati tra il sistema di registrazione contabile DIRE, utilizzato in Direzione Scientifica, ed il sistema Oracle in forza presso la nostra Fondazione.

PROGETTI REGIONALI

Nel 2017 la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB) pubblicò il "Bando Speciale FRRB 2017 su Patologie Amianto Correlate". Il progetto "An integrated precision medicine approach to malignant mesothelioma: from mutation load to epidemiology and therapy (PRIMATE)" dell'UOC Oncologia Medica del dr. Grossi, ha ottenuto un finanziamento di € **146.400,00**.



La FRRB nel 2018 ha pubblicato la seconda edizione del Bando Progetti di Rete. Le regole del bando permettevano un'unica application in qualità di capofila per ogni istituzione. Un'accurata valutazione delle manifestazioni di interesse raccolte da parte della Direttore Scientifico in collaborazione con il CTS, ha avuto come esito la scelta del progetto del prof. Gori dell'UOC Malattie Infettive. Oltre al progetto "capofila", il nostro IRCCS ha presentato altre 8 proposte progettuali in qualità di UO partner. Il bando è scaduto il 14/12/2018, i risultati verranno resi noti alla fine del 1° semestre 2019. Il bando ha invitato le istituzioni partecipanti ad attuare un Gender Equality Plan istituzionale.

Ci è stato inoltre notificato il finanziamento di 5 progetti presentati al Bando Socio Sanitario Regionale, che verranno però contrattualizzati nel 2019.

PROGETTI NAZIONALI

I risultati del bando di Ricerca Finalizzata 2016, già resi noti dal Ministero della Salute durante il 2017, hanno portato nel corso del 2018 al convenzionamento di 12 progetti come capofila (n. 4 RF Change Promoting / n. 3 RF Theory Enhancing / n. 1 Cofinanziata / n. 1 Estero / n. 3 GR Theory Enhancing), con un finanziamento totale assegnato alla nostra Fondazione di **€ 3.536.841,00** (€ 4.861.892,00 comprensivo delle quote delle UUOO collaboranti). Come già indicato nella precedente Relazione, la percentuale di successo ottenuta è stata del 26,6 % rispetto al numero dei progetti certificati (45) e del 42,8% rispetto al numero dei progetti andati alla valutazione (28), in netto incremento rispetto all'edizione passata del bando. A livello nazionale la nostra Fondazione come capofila si è posizionata al 4° posto. Sul versante della nostra partecipazione come UO collaborante, sono stati finanziati 8 progetti, tuttora in fase di contrattualizzazione, il cui finanziamento totale (€ 989.291,00) verrà contabilizzato nel 2019.

Durante il 2018 il Ministero della Salute ha inoltre aperto il Bando di Ricerca Finalizzata 2018, che ha visto il GO impegnato nella stesura dei progetti, nella costruzione del budget, e nella fase di application con 63 ricercatori, di cui 33 giovani, attività che si è poi tradotta in 53 progetti certificati



per conto della nostra Fondazione. La graduatoria definitiva di questo Bando da parte del Ministero della Salute vede 8 dei nostri progetti come capofila, 2 ricercatori senior e 6 giovani ricercatori. La percentuale di successo ottenuta è stata del 16% rispetto al numero dei progetti certificati (51) e del 20% rispetto al numero dei progetti andati alla valutazione (40). A livello nazionale la nostra Fondazione come capofila si è posizionata ancora al 4° posto.

E' tuttora in fase di ricognizione il nostro risultato in qualità di UO collaborante.

Dei 6 progetti finanziati dal "Bando AIFA 2016" (3 progetti come capofila e 3 progetti come UO partner) ne sono stati contrattualizzati 5 per un totale di **€ 1.699.266,82**. Il successo dell'edizione 2016 non si è ripetuto per il "Bando AIFA 2018": di 20 progetti presentati (9 capofila / 11 UO partner), neanche uno è risultato assegnatario di finanziamento.

PROGETTI EUROPEI E INTERNAZIONALI

Gli sforzi del GO nell'opera di sensibilizzazione dei ricercatori alla presentazione di idee progettuali per i bandi ERANET (schemi di finanziamento europei che passano tramite il Ministero) sono stati premiati. Il nostro ufficio ha seguito la preparazione di 15 progetti, di cui però 10 effettivamente presentati. Il progetto E-RARE "INTEGRative multi-OMICs approaches on iPSC-derived 2D and 3D models to elucidate the role of immune and energy metabolism related genes/pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis (INTEGRALS)" di cui la prof. Corti (UOC Neurologia) è capofila è stato finanziato per **€ 248.400,00**. Altri due progetti finanziati ci vedono UO partner: l'ERANET NEURON "UNveiling the MEchanism(s) of antidepressant-Induced mania: The role of glutamate (UNMET)" del prof. Brambilla (UOC Psichiatria) per **€ 250.600,00** e l'ERAPERMED "Biomolecular Analysis for Tailored Medicine in Acne iNversa (BATMAN)" del prof. Marzano (UOC Dermatologia) per **€ 194.050,00**.

Sempre a livello europeo, nella ultima fase di Horizon 2020, solo uno dei 5 progetti presentati, quello del prof. Lampertico (UOC Gastroenterologia Epatologia) ha passato la prima fase, e nel



2019 vi sarà la scadenza del full-proposal. Il dr. Di Fonzo (UOC Neurologia) è stato invitato ad entrare nel consorzio del progetto Marie Curie RISE “Transferring autonomous and non autonomous cell degeneration 3D models between EU and USA for development of effective therapies for neurodegenerative diseases (ND) (CROSS-NEUROD)” con un finanziamento di € **117.900,00**. La dr.ssa Lazzari (vede finanziata la sua partecipazione al progetto della CHAFA (ex DG Sanco) dal titolo “facilitating the Authorisation of Preparation Processes for blood, tissues and cells (GAPP)” per € **18.112,00**. Il valore strategico di tale partecipazione va al di là del contributo economico, in quanto in questo contesto, la Cell Factory del nostro IRCCS è stata riconosciuta dal Ministero della Salute come centro di riferimento italiano, in ambito europeo, per le tematiche trattate. Il progetto “Evaluation of ursodeoxycholic acid treatment in liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study” della prof. Colombo (UOC Fibrosi Cistica Pediatrica) è stato invece finanziato dalla The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - ESPGHAN per € **25.000,00**.

Si ricorda che molti dei nostri ricercatori, pur lavorando presso la nostra Fondazione, afferiscono formalmente all’Università degli Studi di Milano e sono stati sollecitati a presentare le loro proposte tramite quest’ultima, laddove l’Università è soggetto ammissibile al finanziamento.

PROGETTI “CHARITIES”

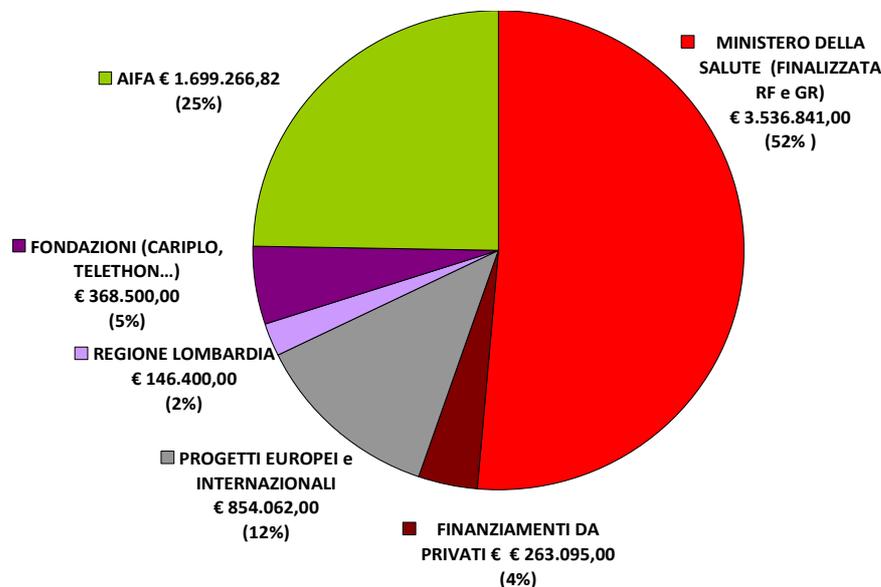
Anche quest’anno, il Grant Office ha organizzato un pomeriggio informativo sui Bandi Cariplo. Su 24 progetti presentati ai vari bandi della Fondazione Cariplo, sia come capofila che come partner, sono stati finanziati 3 progetti di cui uno in qualità di capofila, quello del prof. Blasi (UOC Pneumologia) “Molecular targeting of COPD and Bronchiectasis during aging, a PI3K α -derived controller peptide” per € **199.500,00**. I due progetti partner sono “Dissecting the non coding genome in T lymphocytes to identify novel biomarkers and therapeutic targets of frailty in the elderly” del prof. Cesari (UOC Geriatria) € **63.000,00** e “Role of T-cells in injury evolution after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical and experimental study” del dr. Zoerle (UOC Rianimazione Neurologica) € **106.000,00**. Tutti i progetti, finalizzati nel 2018, partiranno nel 2019, .



Ulteriori 2 progetti finanziati da bandi della Fondazione Cariplo, che differiscono dai nostri classici schemi di Ricerca Biomedica di partecipazione, verranno finalizzati nel 2019.

PROGETTI PRIVATI INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI

Nell'ottica di ampliamento della ricerca di finanziamenti alternativi a quelli istituzionali, anche al di fuori dei confini nazionali, il Grant Office ha agevolato i ricercatori all'ottenimento di grant di Enti privati locali ed internazionali (bandi European Society for Pediatrics Research, Gilead, Vertex, GSK, SIMI, Chiesi Farmaceutici, ISPRO, LaCa Medical BV, Duchenne Parent Call NL). Sono stati finanziati 12 progetti (Malattie Infettive, Gastroenterologia ed Epatologia, Fibrosi Cistica Pediatrica, Neonatologia, Pneumologia, Medicina Interna, Anestesia e Terapia Intensiva Adulti, Neurologia, Medicina del Lavoro) per un totale di **€ 256.195,00**. Il progetto "A multicentre, open label, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial to assess the efficacy, safety and tolerability of long-term humidification therapy with non-cystic fibrosis bronchiectasis" del dr. Aliberti (UOC Pneumologia) ha ricevuto un ulteriore contributo dalla FPH, New Zealand di **€ 6.900,00**. Nella **Fig. 2**, qui di seguito il grafico della distribuzione dei grants 2018:





Nel 2018 il Ministero della Salute ha lanciato un nuovo progetto di internazionalizzazione degli IRCCS, per incoraggiare e caldeggiare in tutti i modi la presentazione di proposte progettuali a livello europeo. Il nostro GO è stato selezionato come rappresentante, con altri 2 IRCCS, del gruppo “Formazione” e ha partecipato attivamente sia alle teleconferenze che alle riunioni organizzate dal Ministero.

Nell'intento di migliorare la qualità dei nostri progetti di ricerca è stato organizzato anche questo anno un corso di *grant writing*, tenuto dalla prof.ssa Chiara Gabbi, esperta nella progettazione e valutatrice dell'NIH e Ministero della Salute, a cui hanno partecipato circa 30 nostri ricercatori.

E' continuata la collaborazione sinergica con il Cluster Lombardo Scienze della Vita, di cui siamo membri del Consiglio Direttivo (Manuela Martorana). Il GO ed alcuni nostri ricercatori hanno preso parte e continueranno a farlo, ai tavoli tematici di lavoro organizzati dal Cluster. La Direzione del Cluster ha invitato in qualità di speaker la nostra ricercatrice Valentina Vaira alla conferenza Italia-Cina sulla Medicina Personalizzata, tenutasi a Milano.

Nel 2018 abbiamo iniziato la programmazione di un altro bando interno della Direzione Scientifica, finanziato dalla Fondazione Patrimonio Ca' Granda, con la collaborazione di valutatori internazionali della Fondazione Cariplo.

COMITATO DI ETICA E SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Il Comitato Etico Milano Area 2, costituito con atto formale il 14 Marzo 2017, continua ad essere competente per le sperimentazioni e gli studi della Fondazione IRCCS “Ca' Granda” Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, che ha il ruolo di “referente” e per quelli di strutture ad esso “afferenti” quali l'ASST Gaetano Pini/CTO, l'AREU (Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia) e l'ATS Città Metropolitana di Milano, quest'ultima competente sia per gli



studi propriamente ATS (medicina generale e pediatria di libera scelta) che per gli studi da condurre presso case di cura private e/o ambulatori medici specialistici afferenti alla medesima. Nel corso del 2018 sono stati sostituiti alcuni componenti obbligatori ed in relazione alla struttura.

Nonostante l'ormai stabile calo riscontrato in Italia da qualche anno sul numero totale di sperimentazioni proposte dagli Sponsor, il bilancio del nostro Istituto per l'anno 2018, relativo sia al numero delle sperimentazioni che al fatturato da esse derivante, si è mantenuto positivo e l'attività del Comitato Etico Milano Area 2 è lievemente incrementata nel suo totale, nonostante la "perdita" dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco tra le strutture afferenti.

L'organizzazione delle attività di supporto alle sperimentazioni ha subito nel corso del 2018 una completa ristrutturazione e ripartizione tra la Segreteria Tecnico-Scientifica e Amministrativa del Comitato Etico Milano Area 2 e l'UOS Clinical Trial Center (CTC), attiva dal Luglio 2017, entrambe con personale specializzato dedicato.

La Segreteria Tecnico-Scientifica ed Amministrativa del Comitato Etico Milano Area 2 (di seguito "Segreteria"), anche in considerazione del requisito di "indipendenza" rispetto alla struttura che la ospita, si occupa di tutte le attività organizzative e gestionali proprie del Comitato Etico Milano Area 2, della valutazione e controllo degli studi proposti da Centri afferenti al CE e da promotori esterni.

La Segreteria è referente per il sito del Comitato Etico Milano Area 2 www.comitatoeticomilanoarea2.it, ne mantiene il costante aggiornamento, si occupa delle utenze e della gestione di eventuali problematiche tecniche legate alla piattaforma informatica ad uso del Comitato Etico, della stessa Segreteria, delle aziende farmaceutiche e delle Contract Research Organizations (CRO), oltre che del caricamento/avanzamento in iter di tutti i singoli documenti degli studi promossi dalla Fondazione e/o dalle strutture afferenti sulla base di checklist create *ad hoc* per ogni tipologia di studio.



La Segreteria ha in carico la gestione del portale dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica di AIFA nel quale devono essere validati i documenti caricati dai Promotori ed inseriti i pareri/ richieste del Comitato Etico Milano Area 2 relativi a studi ed emendamenti valutati.

Le succitate attività sono state messe a disposizione anche degli altri Enti per i quali il Comitato Etico Milano Area 2 è attualmente competente, fornendo un supporto volto ad uniformare le modalità di sottomissione delle sperimentazioni e, di conseguenza, le modalità di valutazione da parte del Comitato Etico.

A seguito delle richieste di *"Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"* - secondo D.M. 07/09/2017, pervenute dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e dagli Enti afferenti al Comitato Etico Milano Area 2, la Segreteria, seguendo quanto disposto da Regione Lombardia con DDGW 4376 del 28/3/2018 *"Modello di percorso regionale unificato per l'accesso all' utilizzo terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica"*, attiva e gestisce la "procedura d'urgenza" che porta alla formalizzazione del parere del Comitato Etico ed all'espletamento del debito informativo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (trasmissione del parere del CE e della documentazione valutata) nei tempi previsti dalla normativa.

In carico alla Segreteria è anche l'attivazione e la gestione della "procedura d'urgenza" da implementare a seguito di richieste, pervenute dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e dagli Enti afferenti al Comitato Etico Milano Area 2, di *utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche*, secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale 05/12/2006.

Dal 6 giugno 2017 il CE Milano Area 2 aderisce al Progetto Pilota VHP per la valutazione congiunta AIFA e Comitati Etici. L'attivazione e la gestione della procedura amministrativa necessaria alla partecipazione al progetto è in carico alla Segreteria.



Per gli studi profit e non profit ai quali partecipa la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, la Segreteria si occupa della negoziazione dei contratti/addendum ai contratti e della successiva determina autorizzativa di esecuzione degli studi/emendamenti.

La Direzione Scientifica sta, inoltre, proseguendo la sua attività di coordinamento della procedura per l'accreditamento della Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico 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) 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.

Nel 2018 tre UU.OO. della Fondazione hanno completato l'iter per l'accreditamento agli studi di Fase I e altre 5 sono *in preparazione*. E' stata, inoltre, completata la procedura di autorizzazione congiunta di impianto/impiego per tre studi con MOGM di classe di rischio I. E' in corso la *notifica di impianto* al Ministero della Salute, con 5 UU.OO. della Fondazione, per la conduzione di studi con MOGM con classe di rischio di livello II. Infine, è in fase di costituzione il Comitato di Biosicurezza (IBC) interno alla Fondazione e previsto da regolamenti internazionali di biosicurezza per le Organizzazioni in cui si fa impiego di agenti biologici. Questo Comitato ha lo scopo di validare, a seguito della revisione dei progetti e relative attività, la robustezza in termini di biosicurezza per il personale e l'ambiente, anche in riferimento ai dati scientifici disponibili. In Italia tale Comitato è citato nella regolamentazione relativa all'impiego di MOGM, ma la sua obbligatorietà non è definita in modo esplicito, tant'è che poche organizzazioni private dispongono di un IBC e praticamente nessuna organizzazione pubblica risulta ancora avere tale Comitato.

Per ciò che concerne l'attività legata alle Sperimentazioni Cliniche propria della Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, nell'anno 2018 le sperimentazioni cliniche sui farmaci hanno prodotto un valorizzato totale di **€ 3.795.083,83**.



Tale ammontare è composto da € **3.049.955,83** per le attività legate alle sperimentazioni cliniche condotte presso la Fondazione e da € **745.128,00** per le richieste di parere per studi ed emendamenti del Comitato Etico Milano Area 2, al netto delle quote ripartite agli Istituti esterni che afferiscono al Comitato sulla base degli accordi in essere (per un totale di € **12.534,50**).

La **Fig. 3A** indica la ripartizione degli studi presentati e valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 per gli Istituti per i quali è competente.

TABELLA E FIG. 3A - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2018 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2

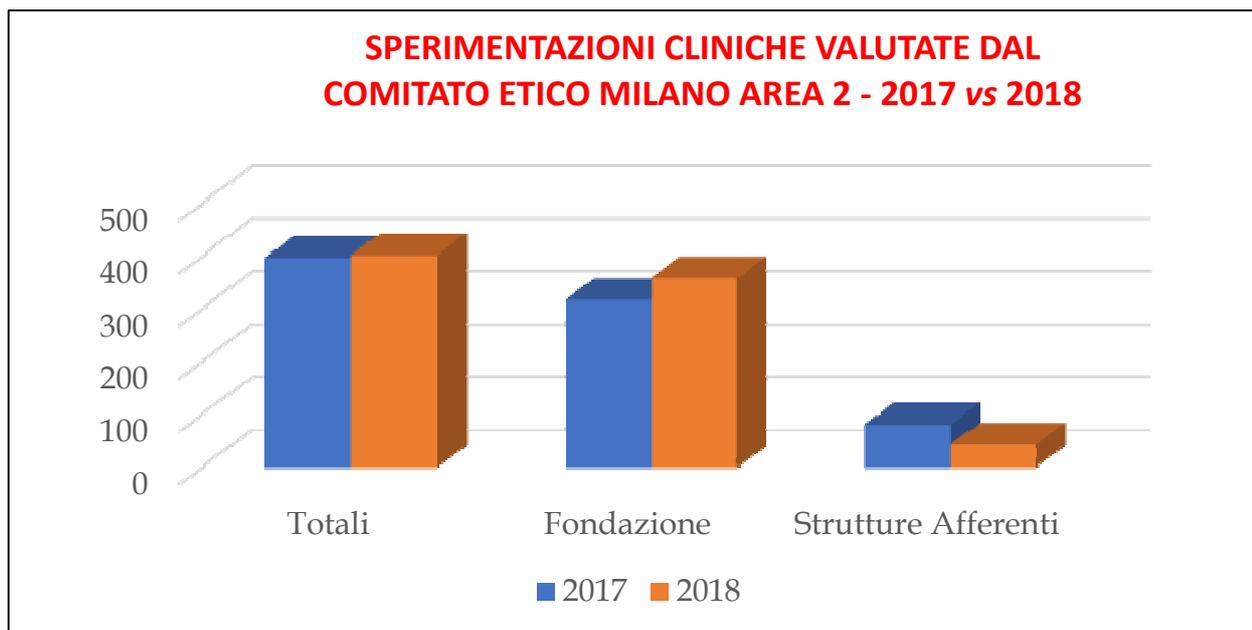
Studi valutati dall'1/01/2018 al 31/12/2018	N.
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	359
ASST Gaetano Pini/CTO	12
AREU	1
ATS Città Metropolitana di Milano (e cliniche afferenti)	30
TOTALE	402





La **Fig. 3B** mostra il confronto tra il numero totale delle sperimentazioni valutate nel 2017 rispetto al 2018 ed evidenzia per gli stessi anni quante di queste vedono coinvolta la Fondazione e quante le altre strutture esterne afferenti al Comitato Etico Milano Area 2. Il numero totale delle valutazioni è rimasto sostanzialmente stabile (402 valutazioni nel 2018 rispetto a 398 nel 2017), le valutazioni per le UU.OO. della Fondazione sono in costante aumento, come si potrà vedere nel dettaglio successivo, mentre le valutazioni per le strutture esterne afferenti al Comitato Etico Milano Area 2 sono diminuite, 43 nel 2018 rispetto a 81 nel 2017, anche a causa dell'assenza del ASST Fatebenefratelli-Sacco.

FIG. 3B – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2 - 2017 vs 2018



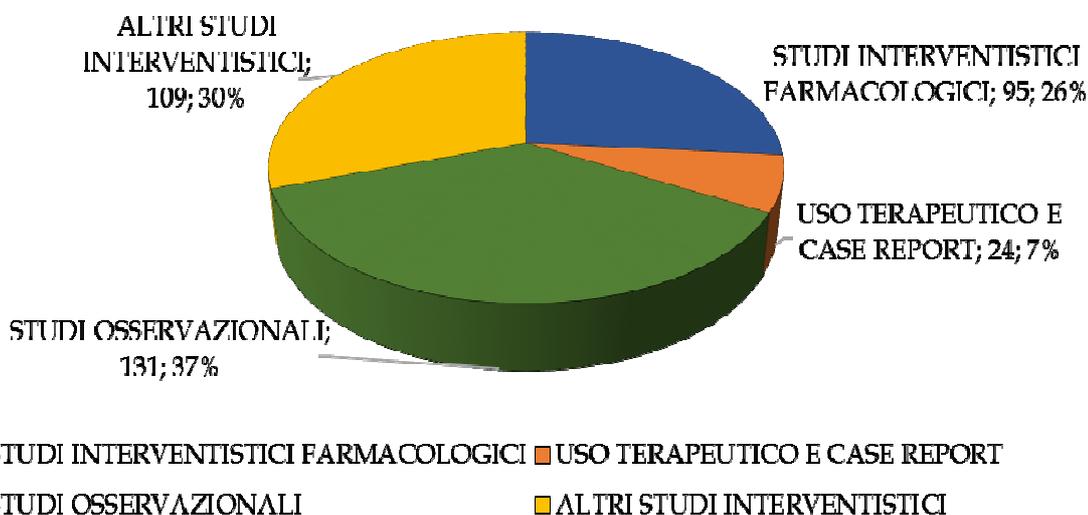
La **Fig. 4A** indica la ripartizione degli studi monocentrici/multicentrici valutati per la Fondazione e suddivisi per tipologia.



TABELLA E FIG. 4A - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2018

Studi valutati dall'1/01/2018 al 31/12/2018	N.
Studi Interventistici Farmacologici	95
Uso Terapeutico	24
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	131
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	109
TOTALE	359

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE DAL 01/01/2018 AL 31/12/2018

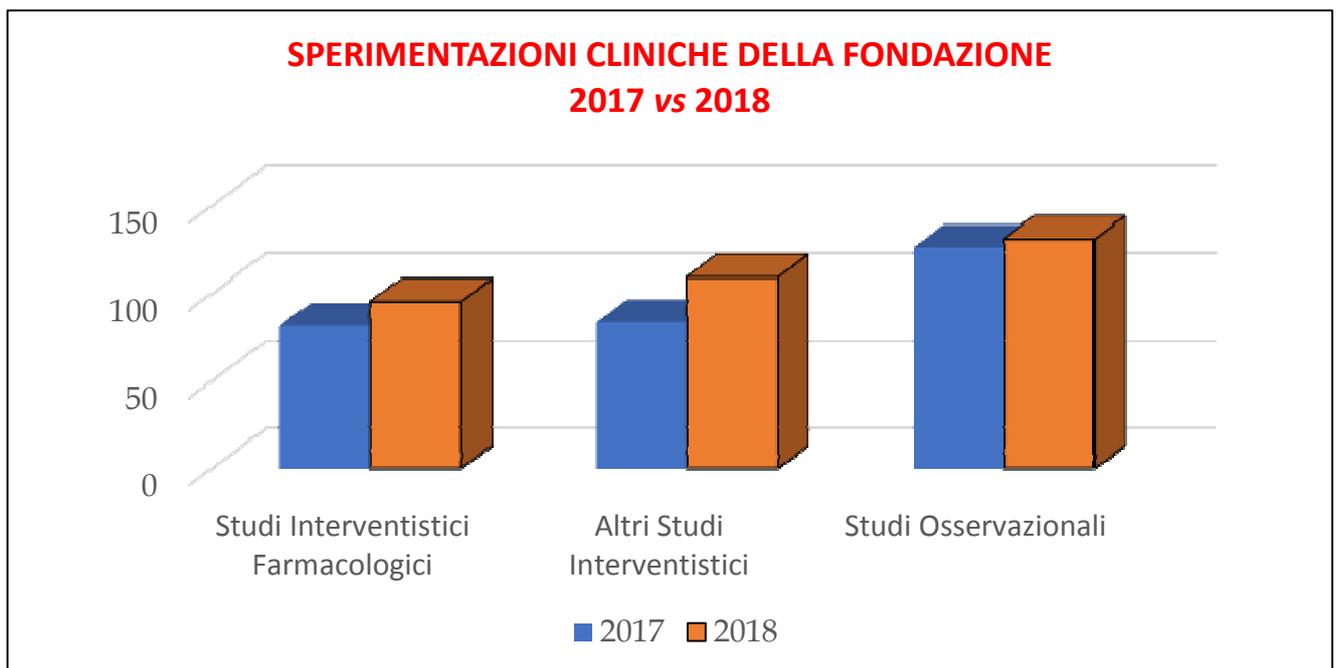


Rispetto allo scorso anno, il trend di studi sottomessi a valutazione risulta essere in lieve, ma costante, aumento (359 studi totali nel 2018 rispetto ai 317 nel 2017).



Gli studi interventistici farmacologici nel 2018 sono lievemente aumentati rispetto al 2017 (da 81 a 95). Sono, inoltre, aumentate tutte le altre tipologie di studio: gli studi osservazionali (da 126 a 131) e gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi (da 83 a 109). Le richieste di uso terapeutico sono diminuite da 26 a 24 (**Fig. 4B**).

FIG. 4B – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE 2017 vs 2018



L'iter delle sperimentazioni prevede che dopo essere stati valutati dal Comitato Etico ed avere ottenuto l'autorizzazione dall'Autorità Competente (AIFA per gli studi farmacologici o Direttore Generale dell'Ente per le altre tipologie di studio), gli studi debbano ottenere la Determina autorizzativa dell'Ente a completamento di tutta la procedura, comprensiva della finalizzazione dell'eventuale contratto.

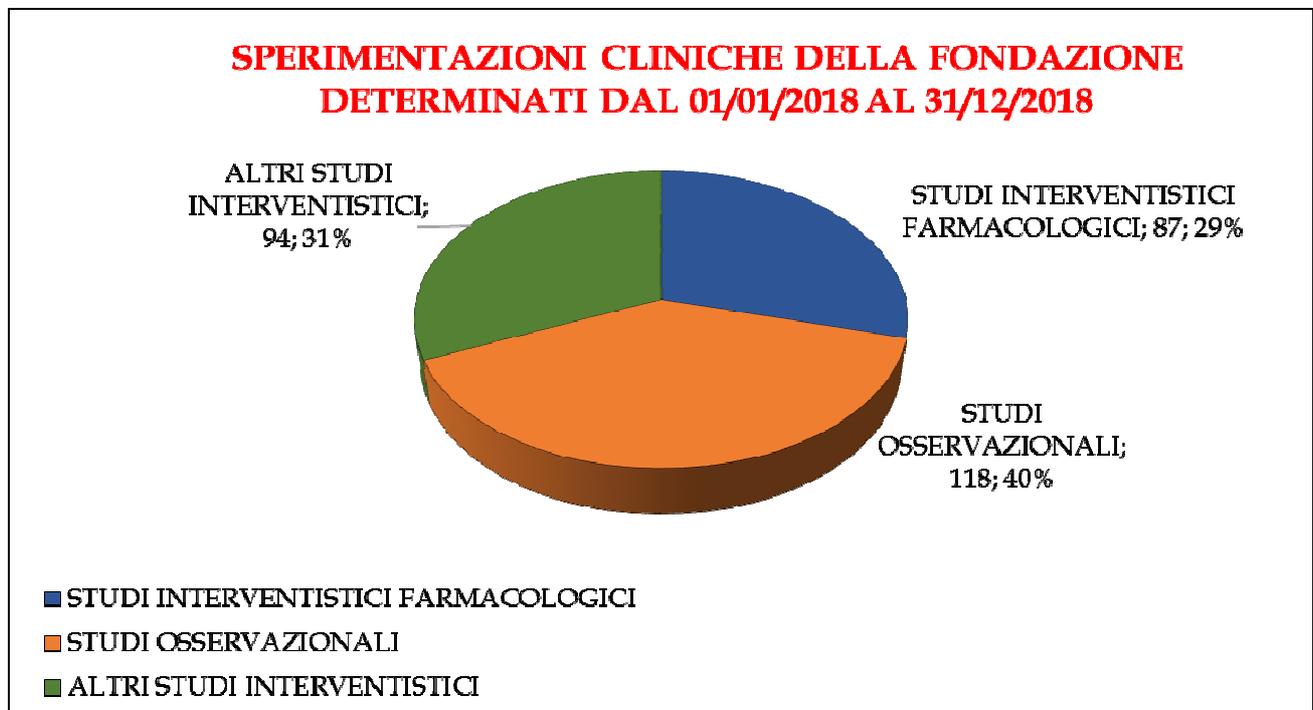
La **Fig. 5** indica la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia determinati per la Fondazione, nel corso del 2018. Tale dato include anche una percentuale di studi valutati nel corso del biennio 2016-2017 e deliberati nel 2018.



Una considerazione generale riguarda l'aumento del numero globale di studi determinati nel 2018 rispetto a quelli determinati nel 2017 e ciò nonostante l'iter procedurale sia stato modificato dalla Direzione Amministrativa aggiungendo ulteriori passaggi al percorso già in essere.

TABELLA E FIG. 5 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DETERMINATE NEL 2018

Aggiornamento al 31/01/2018 con attivazione studi entro 31/12/2018	N.
Studi Interventistici Farmacologici	87
Uso Terapeutico	NA
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	118
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	94
TOTALE	299





Il numero di studi attivati nel corso del 2018 (299) contiene 85 studi valutati nel 2017 e 5 nel 2016, ma determinati nel 2017. La discrepanza tra gli studi valutati e gli studi determinati è multifattoriale ed è imputabile prevalentemente a:

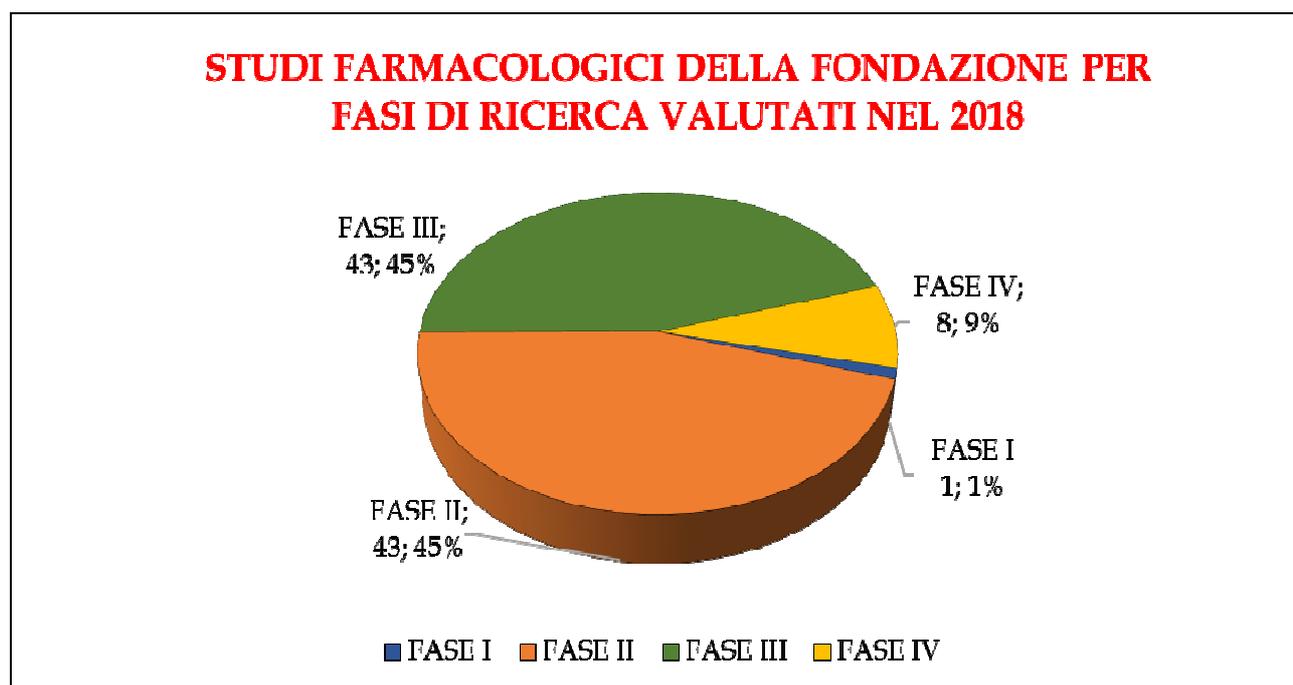
- 1) tempi per l'ottenimento dell'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente AIFA (60 giorni) raramente rispettati. Spesso AIFA richiede modifiche allo studio dopo la valutazione del Comitato Etico, il che comporta una risottomissione e rivalutazione da parte del CE della documentazione emendata;
- 2) tempi che intercorrono tra la richiesta di modifiche/integrazioni contenuta nel parere e la risposta degli sperimentatori/sponsor per tutte le tipologie di studio;
- 3) tempi tecnici necessari alla valutazione del budget proposto e ad una eventuale negoziazione tra sperimentatore e sponsor/CRO;
- 4) tempi tecnici necessari alla finalizzazione/stipula con sponsor, CRO e finanziatori di contratti/accordi di finanziamento spesso non consistenti con il modello di contratto imposto da Regione Lombardia;
- 5) tempi tecnici necessari all'ottenimento delle firme del contratto da parte dei vari soggetti (Sponsor/CRO, Principal Investigator e Fondazione) e della determinazione autorizzativa dello studio da parte della Fondazione;
- 6) tempi tecnici necessari al caricamento della determina firmata nell'area dedicata dell'Intranet da parte dei preposti uffici amministrativi che può contribuire ad aumentare i tempi necessari alla trasmissione ufficiale dell'autorizzazione alla partenza dello studio ai diversi promotori e sperimentatori.



La **Fig. 6A** indica le diverse fasi degli studi farmacologici valutati nel 2018.

TABELLA E FIG. 6A – STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2018

Studi valutati entro il 31/12/2018	N.
Fase I	1
Fase II	43
Fase III	43
Fase IV	8
TOTALE	95

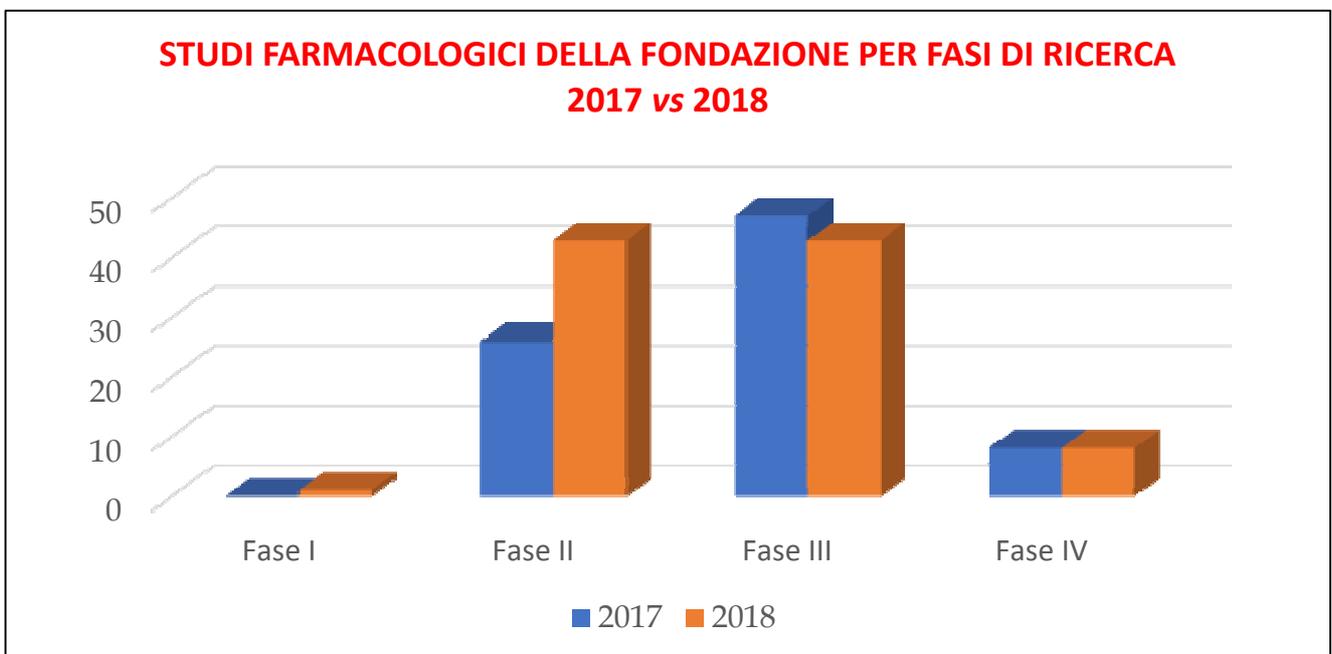


Rispetto allo scorso anno (**Fig. 6B**) il numero complessivo degli studi valutati di tutte le fasi è lievemente aumentato (da 81 a 95), questo anche grazie ad una più funzionale riorganizzazione interna delle attività e ad una maggiore disponibilità di servizi. L'analisi per fasi, rispetto al 2017



evidenzia il ritorno in Fondazione degli studi di fase I, 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 UUOO della Fondazione. Gli studi di Fase II sono sensibilmente aumentati da 26 a 43. Gli studi di fase III sono sostanzialmente stabili (da 47 a 43), così come gli studi di fase IV, numericamente identici allo scorso anno (8).

FIG. 6B – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE 2017 vs 2018



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



rapida valutazione degli studi da parte del Comitato Etico, con documentazione completa e corretta, e di una altrettanto rapida emissione dei pareri da parte della Segreteria. La Segreteria si occupa anche della trasmissione e gestione delle richieste di integrazione e modifica che potrebbero essere state formulate dai componenti del CE in sede di valutazione, fino alla completa risoluzione. La Segreteria, infine, ha la gestione sia del portale dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica di AIFA nel quale devono essere inseriti tutti i pareri del Comitato Etico relativi a studi ed emendamenti che della piattaforma informatica del Comitato Etico.

Tali competenze sono state messe a disposizione anche degli altri Enti per i quali il Comitato Etico Milano Area 2 è attualmente competente, fornendo un supporto volto ad uniformare le modalità di sottomissione delle sperimentazioni e, di conseguenza, le modalità di valutazione da parte del Comitato Etico.

U.O.S. CLINICAL TRIAL CENTER

Il 2018 ha visto un notevole impegno da parte della Direzione Scientifica e del personale dedicato per la fase di strutturazione dell'UOS Clinical Trial Center (CTC).

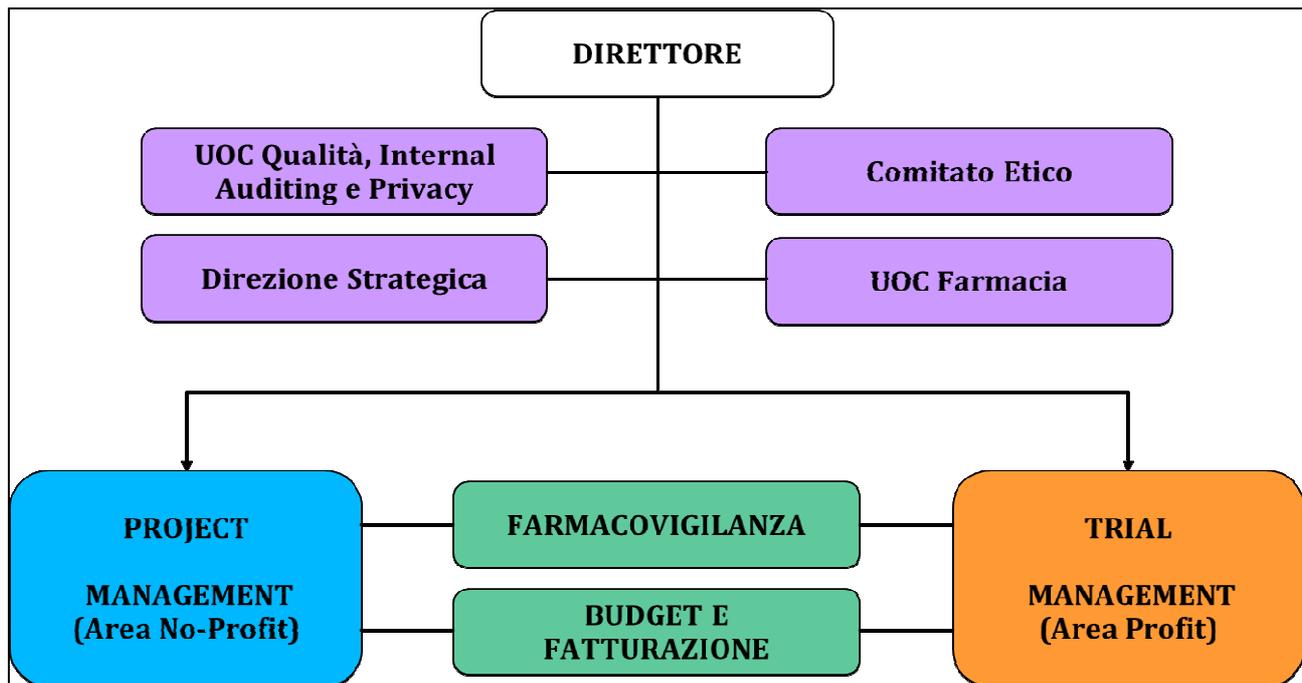
Si è cercato di dare una continuità ai servizi in corso, nonostante si stessero cambiando gli assetti organizzativi e, nel corso dell'anno, sono state pianificate le diverse attività di supporto che stanno via via partendo. L'esecuzione di alcune di queste attività prevede tempistiche più lunghe di altre e quindi non tutti i servizi sono al momento attivi.

I criteri alla base della ripartizione delle attività tra la Segreteria del CE e il CTC trovano fondamento nella *mission* stessa del CTC, ossia fornire da un lato un supporto agli sperimentatori del nostro Istituto con l'attivazione di nuovi servizi atti ad agevolare la sottomissione degli studi promossi dagli stessi ricercatori garantendo alti livelli di qualità (*Project Management* - Area No-Profit) e dall'altro un supporto alla corretta valorizzazione dei budget proposti dagli sponsor e ripartizione degli introiti e attivando nuove procedure a garanzia del corretto svolgimento delle



sperimentazioni cliniche per la produzione e la raccolta di dati di qualità attraverso un coordinamento centrale (*Trial Management* - Area Profit).

L'assetto organizzativo della UOS Clinical Trial Center è il seguente:



Sono stati identificati due referenti per l'Area Profit e l'Area No-Profit, ognuno dei quali dispone di due collaboratori specializzati nelle attività di competenza.

L'area del *Trial Management* (gestione delle sperimentazioni cliniche) ha come scopo quello di supportare i medici sperimentatori nella conduzione e gestione delle sperimentazioni cliniche a cui partecipano in accordo alla normativa e alle linee guida applicabili.

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

- valutazione della fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio profit (*attivo da giugno 2018*) – per un totale di circa 70 budget valorizzati
- rendicontazione, fatturazione e assegnazione delle risorse e dei compensi collegati

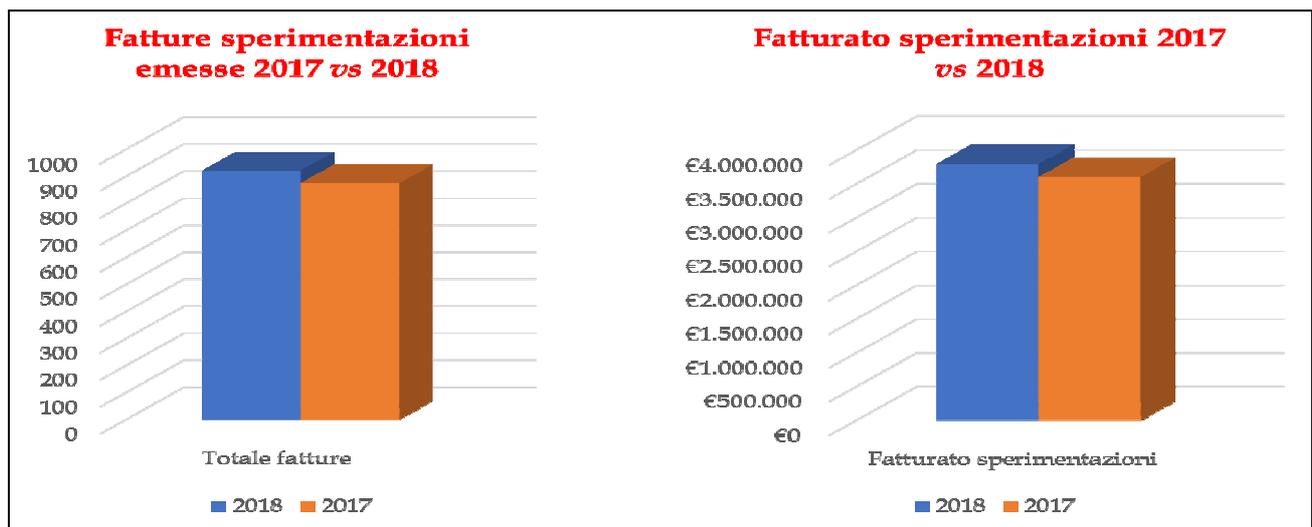


- gestione dei finanziamenti
- revisione dell'Art. 4 dei contratti

La **Fig. 7** mostra il confronto tra 2017 e 2018 in termini di numero di fatture emesse e fatturato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte in Fondazione.

Sia in termini di numero fatture emesse che in termini di fatturato vi è stato un lieve aumento: nel 2018 sono state emesse 922 fatture rispetto alle 875 del 2017 ed il fatturato è passato da € 3.600.150 del 2017 a € 3.795.083

TABELLA E FIG. 7 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE: CONFRONTO 2017-2018 SU FATTURE E FATTURATO



Tra le attività da implementare invece vi sono:

- avvio e monitoraggio dell'andamento dello studio in termini di arruolamento dei pazienti, corretta gestione dei materiali dello studio, segnalazioni/comunicazioni al CE, grazie all'implementazione di un software gestionale;
- coordinamento delle attività del personale dedicato alle sperimentazioni presenti nelle Unità Operative che effettuano la sperimentazione (*Study coordinator* e infermieri di



ricerca) e in quelle di supporto (es. Farmacia, Radiologia, Laboratori) per una efficiente gestione dello studio;

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

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

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

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

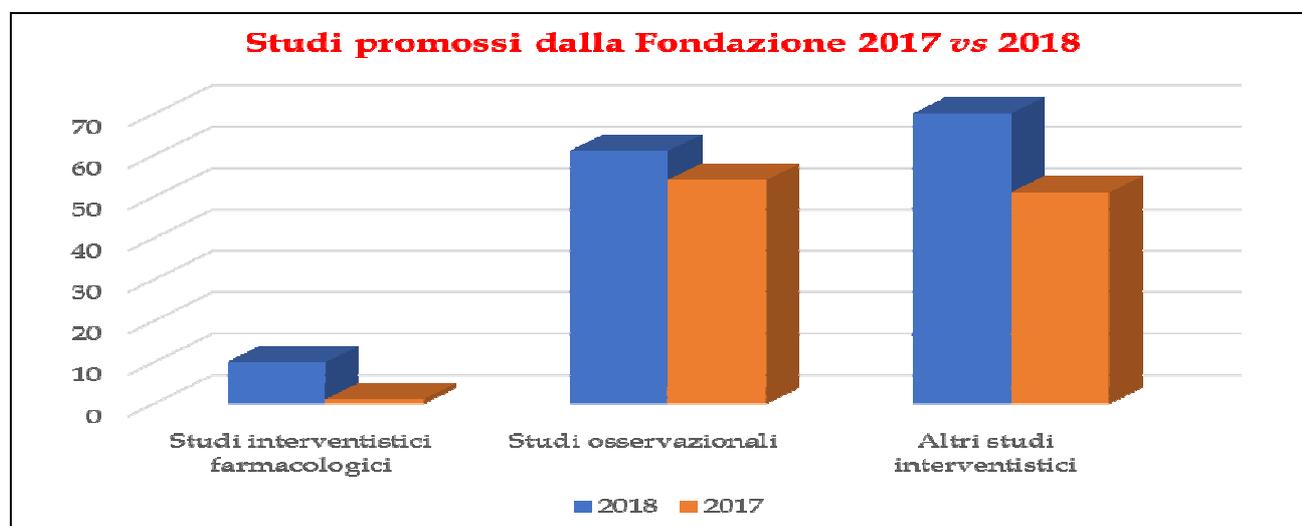
Una prima valutazione dell'utilità di questi servizi in termini di produttività delle UU.OO. della Fondazione è rappresentata dal confronto tra il 2017 e il 2018, come illustrato nella **Fig. 8**.

La Fondazione con i suoi sperimentatori nel 2018 si è fatta promotore di 9 studi interventistici farmacologici, rispetto a 1 nel 2017 ed ha visto un sensibile aumento anche nella presentazione di studi interventistici non farmacologici (70 quest'anno rispetto ai 51 del 2017) e di studi non interventistici osservazionali (61 del 2018 rispetto a 54 nel 2017).



**TABELLA E FIG. 8 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE PROMOSSE DALLA FONDAZIONE:
CONFRONTO 2017-2018**

Studi promossi dalla Fondazione	2018		2017	
	Profit	No Profit	Profit	No Profit
Studi Interventistici Farmacologici	1	9	0	1
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	0	61	0	54
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	70	0	51
TOTALE	1	140	0	106

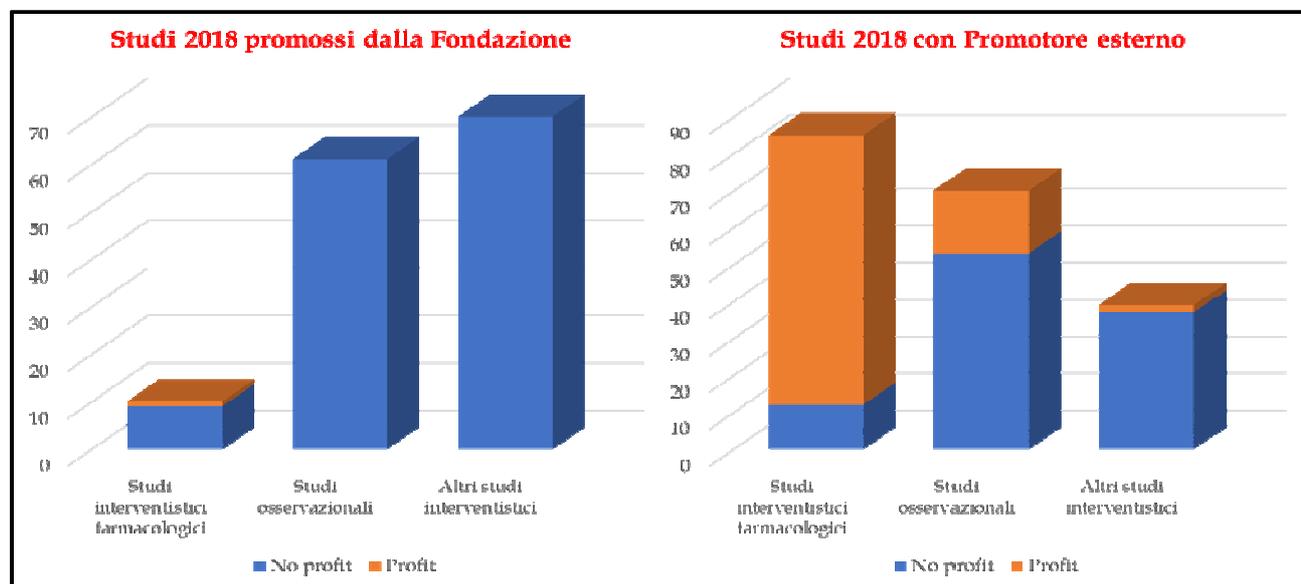


Anche il confronto macroscopico tra i numeri della ricerca promossa e condotta dalla Fondazione rispetto ai numeri della ricerca proposta alla Fondazione da promotori esterni fornisce un dato interessante, come riportato nella **Fig. 9**.



TABELLA E FIG. 9 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE 2018: CONFRONTO TRA PROMOTORE INTERNO E PROMOTORE ESTERNO

Studi valutati dall'1/01/2018 al 31/12/2018	Studi promossi dalla Fondazione		Studi con Promotore esterno	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	1	9	73	12
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	0	61	17	53
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	70	2	37
TOTALE	1	140	92	102



In relazione agli studi interventistici farmacologici prevalgono in assoluto i promotori esterni rispetto ai nostri sperimentatori (85 vs 10). Gli studi interventistici non farmacologici, invece, vedono la Fondazione nettamente avanti rispetto ai promotori esterni (70 vs 39). Gli unici studi nei



quali non vi è una differenza sostanziale tra promotori interno/esterno sono i non interventistici osservazionali dove i nostri sperimentatori hanno presentato 61 studi rispetto ai 70 dei promotori esterni. Bisogna rilevare, però, che di questi 70, solo 53 sono promossi da enti no profit.

Le attività di prossima implementazione per ciò che riguarda l'Area- No-Profit sono:

- Servizio di Medical Writing: stesura ex novo della seguente documentazione: a) protocollo; b) consenso informato; c) rapporti sulla sicurezza; d) rapporti finali; e) altri documenti richiesti dalle autorità regolatorie; f) pubblicazioni
- Servizio di Biostatistica: supporto statistico interno per il disegno, raccolta dei dati, analisi, interpretazione dei risultati dello studio e relativa pubblicazione.

U.O.S. TECHNOLOGY TRANSFER (UTT)

Nel 2018 è proseguita l'attività di supporto per **l'individuazione, la tutela, la valorizzazione e il trasferimento alle imprese** delle invenzioni e del know-how dei nostri ricercatori e del personale sanitario: attività finalizzate a trasferire innovazione all'assistenza sanitaria per creare valore per la ricerca medica.

Sono state **individuate dodici** nuove proposte di domande di brevetto. L'UTT ha effettuato l'analisi di arte prioritaria e di sostenibilità delle proposte e ha coordinato l'attività tra consulenti brevettuali e inventori per la stesura delle **quattro** domande di brevetto con priorità italiana, il cui deposito è stato approvato dal Comitato Tecnico Scientifico. Infine sono state raccolte **tre** proposte di sviluppo di applicativi informatici (portali e mobile app).

Nel corso dell'anno, l'UTT ha gestito il Portafoglio brevetti di Fondazione costituito al 31 dicembre 2018 da 40 famiglie brevettuali, per un totale di 145 domande depositate e 68 titoli concessi in Italia e nel resto del mondo, invenzioni frutto del lavoro di più di 80 ricercatori, tra cui figurano anche gli ideatori di 2 spin-off altamente innovative (Newronika e Episkey).



Sono inoltre proseguite le intense attività di tutela e di gestione delle procedure brevettuali del portafoglio, che hanno portato alla concessione di brevetti in Europa (2), Israele (2) USA (1), Canada (1).

Di fronte a questi numeri significativi (un *unicum* nel panorama degli IRCCS pubblici italiani) è stata individuata una strategia di valorizzazione delle tecnologie con un potenziale di sviluppo industriale più avanzato; tra i risultati più interessanti e apprezzabili di questa attività si segnalano per l'anno 2018 la concessione in licenza esclusiva di una famiglia brevettuale e la stipula di un contratto di co-sviluppo con opzione di acquisto, siglato con il *branch* internazionale della più grande azienda farmaceutica italiana per lo sviluppo di un innovativo metodo di diagnosi prenatale non invasiva. Sono infine proseguiti i contratti di licenza già in essere (sette contratti).

L'UTT lavora attivamente affinché l'attenzione verso le possibilità di tutela e valorizzazione possa nascere già dalla fase di avvio delle attività di ricerca, si può dunque immaginare come la formazione rappresenti un elemento fondamentale nella *mission* dell'ufficio che ha infatti organizzato diversi eventi e seminari in materia di proprietà intellettuale, oltre ad incontri per favorire il networking tra i ricercatori del Policlinico e gli acceleratori di impresa e i venture capital.

Tra le attività di comunicazione interna volte a favorire una più diffusa percezione delle attività dell'UTT e di tutela del know-how aziendale si segnalano l'organizzazione della terza edizione della **"Giornata degli Inventori"** (19 novembre 2018) che ha registrato un grande apprezzamento in termini di presenze e di contenuti trattati e la partecipazione di tutti gli IRCCS pubblici lombardi.

Sono stati inoltre organizzati una serie di incontri rivolti ai ricercatori vincitori di un bando interno per valutare possibili percorsi di valorizzazione dei risultati dei singoli progetti, e diffondere contestualmente le buone pratiche in materia di proprietà intellettuale.

Sul fronte delle attività di relazioni esterne ed istituzionali si segnala la frequente e assidua partecipazione dell'UTT ad importanti tavoli di discussione ed eventi dedicati al trasferimento tecnologico, al networking e al business matching nel settore Scienze della Vita in ambito nazionale



(Meet in Italy, Intesa San Paolo Startup Initiative, Zambon ZCube, Bio4Dreams, Assolombarda) ed europeo (Biovaria, Monaco di Baviera) da cui sono generati interessanti contatti con rappresentanti di imprese, aziende farmaceutiche multinazionali e fondi di investimento a cui sono state presentate le opportunità d'investimento del portafoglio della Fondazione.

Tra le attività di comunicazione esterna si segnalano la redazione e l'aggiornamento dei materiali grafici promozionali dell'ufficio per uniformarli alla nuova immagine coordinata istituzionale. Contestualmente, grazie alla collaborazione con l'Ufficio Comunicazione, è stato rivisto, implementato e pubblicato il mini-sito web dell'UTT rivedendone oltre ai contenuti anche la veste grafica: uno strumento fondamentale per presentare al pubblico e a potenziali investitori le tecnologie più promettenti del Policlinico (www.policlinico.mi.it/technology-transfer-office).

Creare un sapere condiviso e pratiche di lavoro comuni, costituisce una valida opportunità per velocizzare l'azione amministrativa e diffondere strumenti di lavoro più innovativi, migliorare i servizi in un istituto di eccellenza come Fondazione. Nel 2018 l'ufficio ha partecipato in modo proattivo al tavolo degli uffici di trasferimento tecnologico degli IRCCS coordinato dal Ministero della Salute. In particolare, ha coordinato il Gruppo di Lavoro (GdL) di Ricognizione Puntuale sulle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS per i dati del 2017; i dati del lavoro svolto verranno riassunti nel capitolo 8 del 15° Rapporto di survey di Netval.

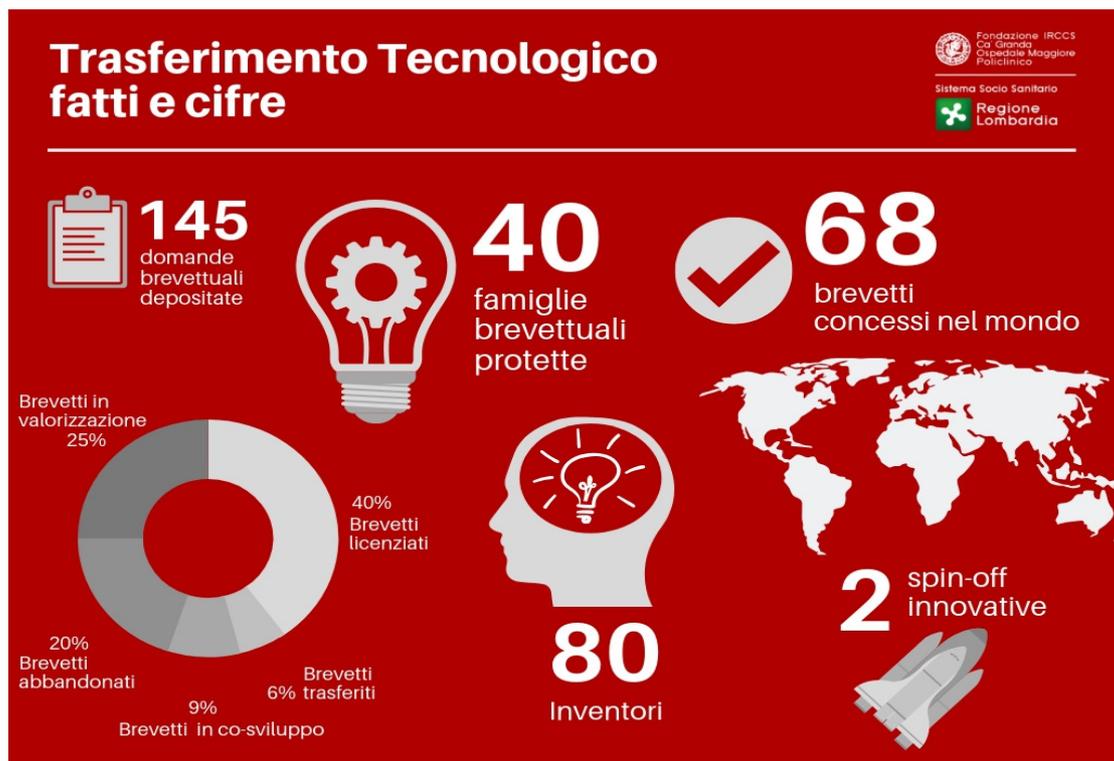
L'ufficio ha ottenuto un importante riconoscimento da parte del Ministero dello Sviluppo Economico e UIBM vincendo un bando per il potenziamento degli UTT per il sostegno alle attività di valorizzazione dei titoli di proprietà industriale. Grazie a questi fondi è stato possibile inserire una risorsa umana che garantirà un supporto continuativo per il triennio 2019-2021 su iniziative volte a favorire il trasferimento tecnologico del portafoglio brevetti della Fondazione.

Il TTO è riconosciuto dalle reti nazionali e internazionale come un'eccellenza di Fondazione. E' infatti accreditato su Questio sin dalla sua fondazione, è membro di NetVal (Network per la Valorizzazione della Ricerca Italiana) e ASTP Proton ed è coinvolto nelle attività di Trasferimento



Tecnologico del Cluster Smart Cities & Communities Lombardia e Cluster Lombardo Scienze della Vita.

FIG. 10 – FATTI E CIFRE DEL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO



NUCLEO MALATTIE RARE

Nascita ed operatività del del nucleo malattie rare

Istituito dalla Direzione Scientifica con determinazione n. 1603 del 20.07.2008, il Nucleo di Coordinamento per l'Organizzazione ed il Funzionamento dei Percorsi di Diagnosi e Cura delle Malattie Rare ha continuato il suo operato favorendo il collegamento tra gli specialisti e affrontando il tema dell'implementazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali.



Attualmente i componenti del Nucleo sono:

- Maria Domenica Cappellini (referente istituzionale, coordinatore)
- Faustina Lalatta (referente istituzionale supplente, segreteria)
- Silvana Castaldi (referente Sistema Qualità di Fondazione)
- Maurizio Moggio (area neurologica in carica fino al 31.08.2018 sostituito dal 01.09.2018 dalla dr.ssa Monica Sciacco)
- Flora Peyvandi (area ematologica)
- Francesca Menni (area pediatrica)
- Lorenzo Colombo (area neonatologica)

I PDTA predisposti dal tavolo di lavoro regionale sono attualmente **113** e nel **72%** di questi vi è stata la presenza di un referente della Fondazione in qualità di esperto o di coordinatore: attualmente sono infatti **82** i PDTA attivi presso la Fondazione (visionabili sul sito web del Centro di Coordinamento della Rete Regionale delle Malattie Rare – www.malattierare.marionegri.it). Nel **72%** dei casi di malattie rare ad esordio in età pediatrica, viene garantita la fase della transizione all'adulto, anche se con ancora diverse criticità da risolvere.

In ottemperanza alle indicazioni del Centro di Coordinamento e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'inserimento da parte di questa Fondazione delle schede di diagnosi nel registro regionale ha mostrato, dal 2014, un incremento progressivo, come documentato dall'ultimo rapporto ufficiale disponibile (**dicembre 2018**) che indica un numero totale di schede diagnosi di **27.199** su un totale dell'intera Regione Lombardia di **145.328**.

Presso la Fondazione operano oltre **130** medici esperti distribuiti in 33 Unità Operative, accreditati per **337** malattie rare. Queste figure rappresentano il riferimento per il paziente con malattia rara affrontando un approccio complessivo, dalla diagnosi al percorso assistenziale e di monitoraggio, interagendo in équipe multidisciplinari, con la disponibilità di servizi e strutture di supporto (diagnostica, laboratorio, consulenza genetica, sostegno psicologico, assistenza sociale e supporto amministrativo-coordinativo).



Presso alcune UU.OO. esistono coorti di pazienti, particolarmente numerose, che rappresentano aree di eccellenza e sono riferimento per l'attuazione dei PDTA regionali e del modello della transizione. In particolare segnaliamo le coorti nell'ambito dei difetti della coagulazione, delle anemie congenite, delle malattie neuromuscolari, delle sindromi malformative con ritardo mentale, delle malattie neuroectodermiche, dermatologiche ed immunologiche.

Va segnalata l'attività della **Biobanca** dell'U.O.S.D. Neurologia - Malattie Neuromuscolari e Rare in ambito MR, con l'invio settimanale a ricercatori di tutto il mondo di campioni di tessuti biotipici muscolari, DNA, linee cellulari e tessuti a scopo diagnostico e di ricerca. La Banca rappresenta uno degli aspetti per cui la Fondazione ha visibilità in network Europei dedicati alle MR.

La Fondazione ha pertanto contribuito a circa il **18%** di tutte le schede diagnosi inserite dai 31 presidi ospedalieri ed IRCCS accreditati per le malattie rare in Lombardia.

Per tutte queste condizioni esistono, presso le UU.OO. della Fondazione, coorti molto ampie di pazienti (tra i 100 e i 700 soggetti) che, dopo la diagnosi, sono stati presi in carico per il follow-up assistenziale costituendo un patrimonio irripetibile per l'attività di ricerca clinica riguardante l'evoluzione e le complicanze età-specifiche delle diverse patologie.

Nel corso dell'ultimo triennio, è stato dato particolare impulso al collegamento con la rete del territorio ed al coordinamento delle associazioni, che guardano alla Fondazione come ad una sede ideale su cui orientare le loro azioni solidali nei confronti delle famiglie di soggetti affetti.

Sono **58** le Associazioni di pazienti e familiari di malati rari che operano all'interno della Fondazione, e che rappresentano un'importante rete formale ed informale per il sostegno del malato sul territorio.

L'attività assistenziale ha incontrato alcune difficoltà per la riduzione degli spazi a disposizione, determinata dalla demolizione di alcuni padiglioni per la costruzione del nuovo Ospedale, ma



l'organizzazione predisposta è stata comunque in grado di garantire la presa in carico dei casi complessi.

Attività degli Specialisti trasversali

Nell'ottica della presa in carico del soggetto con malattia rara e della multidisciplinarietà, si sono formati specialisti d'organo (cardiologo, neurologo, genetista, psicologo, oculista) che hanno sviluppato una preziosa competenza ed esperienza e che rappresentano un patrimonio insostituibile da valorizzare e da consolidare. La qualità dell'assistenza multidisciplinare di un soggetto con malattia rara non è determinata unicamente dalla competenza dell'esperto della specifica malattia rara ma anche, e soprattutto, nel follow-up, dalla competenza clinica e dalla capacità degli specialisti di integrarsi con i referenti della malattia rara.

Le attività svolte dal Nucleo Malattie Rare in questi anni e le sue modalità di lavoro hanno anticipato il modello organizzativo previsto dal nuovo POAS della Fondazione che, mediante la formazione di Center/Unit funzionali, propone una gestione multidisciplinare e multispecialistica trasversale in pazienti con patologie complesse. Con la creazione del gruppo degli specialisti trasversali delle malattie rare e la stesura dei PDTA, il Nucleo Malattie Rare aveva ipotizzato proprio questo tipo di organizzazione, risultando quindi un Center *ante litteram*.

Il responsabile del Center "Malattie Rare" dovrà continuare, consolidare e sviluppare le attività indicate. Dovrà inoltre gestire tutte le esigenze del paziente (e degli specialisti che devono intervenire nel suo percorso di cura) che sono ben definite e già da tempo sperimentate dal Nucleo.

BIBLIOTECA SCIENTIFICA

L'attività della Biblioteca Scientifica si sviluppa in 2 tipologie di servizi: quello reso ai ricercatori e quello che si concretizza nell'analisi / valorizzazione della produttività scientifica della nostra Fondazione IRCCS.



Servizi ai Ricercatori – Questa tipologia consolidata di servizio, in parte comune ad ogni Biblioteca di ambito biomedico, prevede l'erogazione di corsi di formazione di gruppo e individuali per facilitare l'utilizzo degli strumenti messi a disposizione dei propri utenti (banche dati collegate al suo catalogo di risorse elettroniche, programmi di gestione di Bibliografie,) che sono affiancati quelli più finalizzati alla formazione di base riguardante la ricerca scientifica (es. corsi sulle strategie di ricerca in PubMed, Cinhal) e l'Information Literacy.

La Biblioteca mette a disposizione non solo i suoi servizi ma anche una notevole dotazione di strumenti, acquistati direttamente con risorse proprie o tramite acquisti consortili attraverso i sistemi Bibliotecari cui appartiene (Bibliosan – insieme delle Biblioteche di ricerca degli Enti che fanno riferimento al Ministero della Salute e SBBL – Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo che fa riferimento a Regione Lombardia). Queste risorse vanno dai sistemi di Gestione delle Bibliografie (Refworks, Endnote) alle Banche dati a pagamento (Embase, Clarivate Analytics, etc..) alle riviste elettroniche (circa 12.000 titoli).

I dati statistici sull'utilizzo delle riviste elettroniche, basato sul conteggio dei download effettuati, sono al momento parziali ma le proiezioni in nostro possesso parlano di cifre in crescita rispetto agli oltre 90.000 download dichiarati per il 2017, segno di un utilizzo crescente della letteratura scientifica messa a disposizione dalla Biblioteca per l'aggiornamento professionale del personale sanitario e per la ricerca scientifica.

Tutta la documentazione non presente nelle collezioni della Biblioteca dà origine al servizio di Document Delivery che incide ancora in maniera significativa sulle attività della Biblioteca anche se con un trend al ribasso, dato comune a tutte le Biblioteche, soprattutto biomediche. Senza entrare nel dettaglio, lo sviluppo degli Open Access, dei sistemi di sharing diretto delle informazioni (comprese le pubblicazioni) tra ricercatori e, soprattutto, l'aumentato numero di riviste elettroniche garantito dalla Biblioteca hanno diminuito le richieste di questo servizio che nel 2018 hanno superato di poco le 1.900.



I documenti richiesti dai nostri utenti attraverso l'utilizzo del modulo di richiesta di Document Delivery 'NILDE' (sono oltre 400 i ricercatori registrati e abilitati all'utilizzo di NILDE in questi anni), sono stati recuperati grazie ai rapporti consolidati con altre biblioteche, non solo lombarde ma di tutta Italia, basati sull'impegno al reciproco scambio gratuito dei documenti.

Nell'ambito dei circuiti di collaborazione, tra i quali va sottolineato il sistema NILDE con le sue oltre 900 biblioteche aderenti, il fattivo contributo della nostra Biblioteca è testimoniato dai quasi 2.000 articoli forniti a servizi analoghi di istituzioni italiane ed estere (dati significativi ma in calo rispetto gli anni precedenti per le ragioni sopra accennate). Da questo e dagli altri indicatori statistici utilizzabili per la valutazione dei servizi bibliotecari (n° di articoli forniti, di utenti abilitati ai propri servizi, tempo di giacenza delle richieste arrivate, n° di download effettuati, etc.) deriva un quadro della situazione che vede la nostra Biblioteca stabilmente tra le più attive tra quelle degli IRCCS.

Analisi Produttività Scientifica - Questa analisi comporta annualmente la verifica di migliaia di dati validati dalla singole UU.OO., affinché siano conformi ai criteri adottati dal Ministero (e dalla Fondazione) per la distribuzione dei fondi della Ricerca Corrente. Il lavoro richiede preventivamente la creazione di sussidi tecnici e la formazione diretta degli operatori delle UU.OO coinvolte, nonché una costante azione didattica e di supporto a fornire indicazioni e chiarimenti ai ricercatori circa i criteri di valutazione (sia ministeriali che interni alla Fondazione) della loro attività. A seguito dell'esperienza accumulata l'anno precedente, nel 2018 abbiamo migliorato il data base creato nel 2017 per facilitare il lavoro delle segreterie delle varie UU.OO. Questo consente loro di selezionare, all'interno di un elenco precompilato di voci 'catturate' dalla Biblioteca nelle banche dati biomediche più affidabili, tutti i dati riguardanti la loro produzione scientifica per l'anno in questione senza ulteriori operazioni da parte loro.

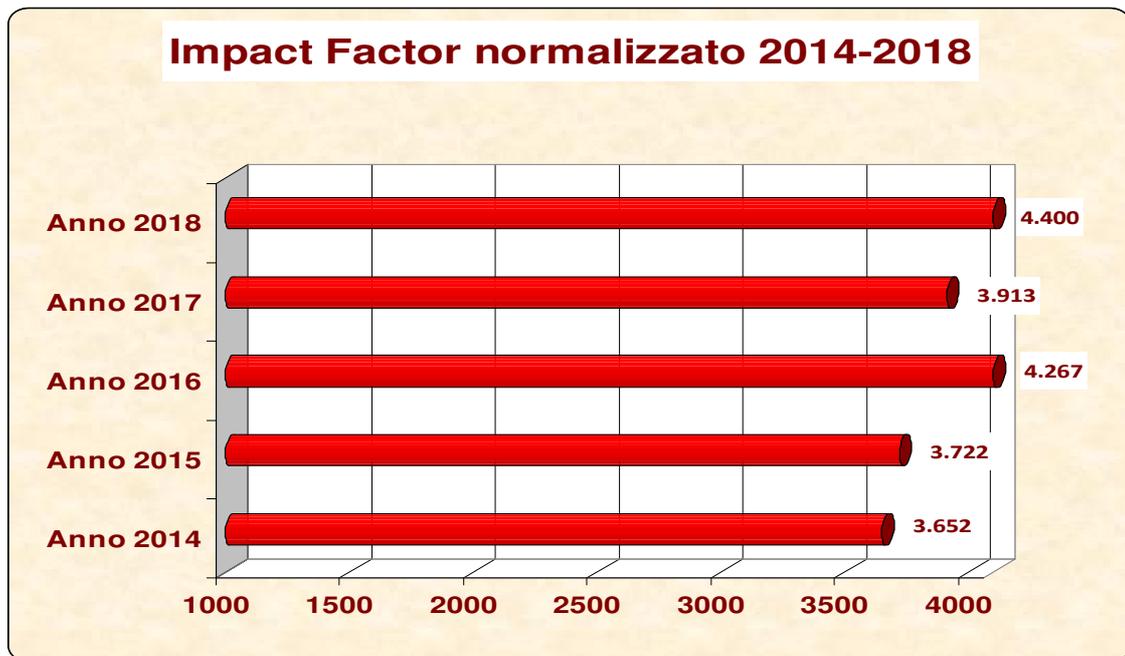
Lo score (I.F. normalizzato) risultante dall'analisi di questi dati, inviati con un report annuale a Roma, viene utilizzato dal Ministero della Salute per la suddivisione dei fondi della Ricerca Corrente tra gli IRCCS (l'attività pubblicistica contribuisce per il 55% del valore della valutazione) ma anche,



adattato alle nostre esigenze specifiche, dalla Fondazione per la distribuzione interna dei fondi alle UU.OO.

Secondo i dati riportati della Dichiarazione Sostitutiva, dopo la nostra selezione che ha comportato l'eliminazione di numerosi lavori il cui argomento non era in linea con i nostri settori di ricerca IRCCS, risulta che nell'anno 2018 il numero totale delle pubblicazioni della Fondazione (tra lavori originali, multicentrici e lettere con dati sperimentali), sia stato di 1.050, per un Impact Factor normalizzato totale da noi calcolato di 4.400* (**Fig. 11**).

FIG. 11 - Impact Factor normalizzato 2014 – 2018

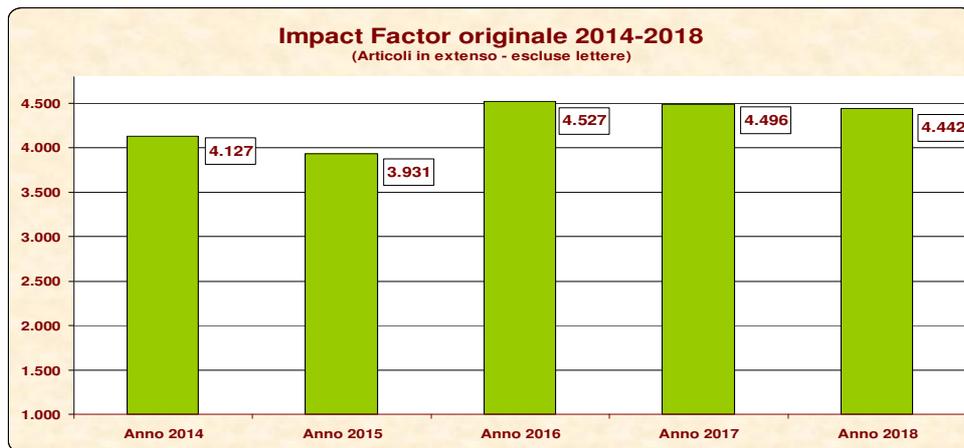


* criteri di valutazione del Ministero della Salute, sui quali si basano questi valori, sono stati in parte modificati per la Produttività 2018, soprattutto per quanto riguarda il peso da attribuire al contributo dei ricercatori nella realizzazione dell'articolo. Pur senza analisi specifiche, si può ragionevolmente dedurre che i cambiamenti non sono tali da compromettere la confrontabilità dei valori riportati.



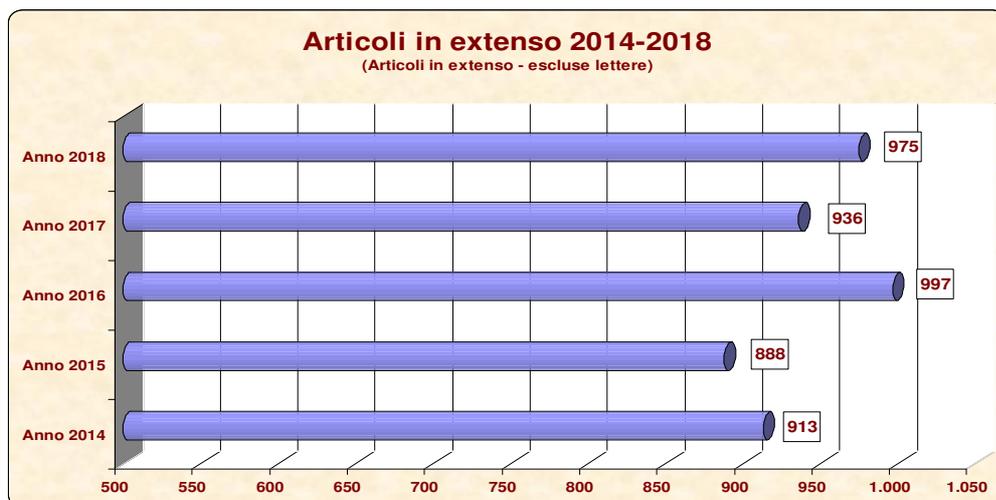
Nella **Fig. 12** sono comunque riportati, per conoscenza, i dati dell'Impact Factor originale per i soli lavori in extenso, che continuano il trend positivo 2016-2017 rispetto al biennio precedente 2014-2015.

FIG. 12 - Impact Factor originale 2014 – 2018



La **Fig. 13** mostra che il numero totale di pubblicazioni scientifiche in extenso, malgrado la sopracitata selezione, si è riavvicinata ai livelli eccezionali del 2016, segno della vitalità della nostra ricerca.

FIG. 13 - Articoli in extenso 2014 – 2018





I LABORATORI DI RICERCA DI VIA PACE

L'inaugurazione ufficiale dei Laboratori di Ricerca di Via Pace ha avuto luogo **giovedì 13 dicembre 2018**, alla presenza delle Autorità lombarde e del Direttore dell'Ufficio III della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, Dr. Gaetano Guglielmi.

Si completa quindi il progetto autorizzato e pianificato già dal precedente Consiglio di Amministrazione e Direzione Scientifica, che costituisce per la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico un primo modello virtuoso di progettazione "*pubblico-privato*", avendo la Fondazione "Angelo Bianchi Bonomi" finanziato l'operazione con il 50% delle risorse necessarie. Il restante 50% è stato infatti finanziato con risorse proprie, garantite dalla attività della Fondazione Patrimonio, che gestisce il patrimonio agricolo-immobiliare di proprietà dell'Ente.

I laboratori verranno progressivamente popolati nel corso del 2019 e consentiranno ai ricercatori della Fondazione di beneficiare di modernissime *facilities* e di godere di importanti economie di scala.

Questo progetto ci ha insegnato una nuova strada da percorrere per le ulteriori necessità legate a spazi per laboratori di ricerca, che sono tuttora altamente sentite in tutta la Fondazione. Infatti numerosi gruppi di ricerca sono a tutt'oggi costretti a lavorare in laboratori privi di moderne attrezzature, isolati e conseguentemente con ridotte possibilità di sviluppare interazioni di tipo multidisciplinare. Si stanno attivamente progettando laboratori per le esigenze di altri gruppi di ricerca per diverse tematiche traslazionali e cliniche, fra cui le neuroscienze e le malattie infettive.

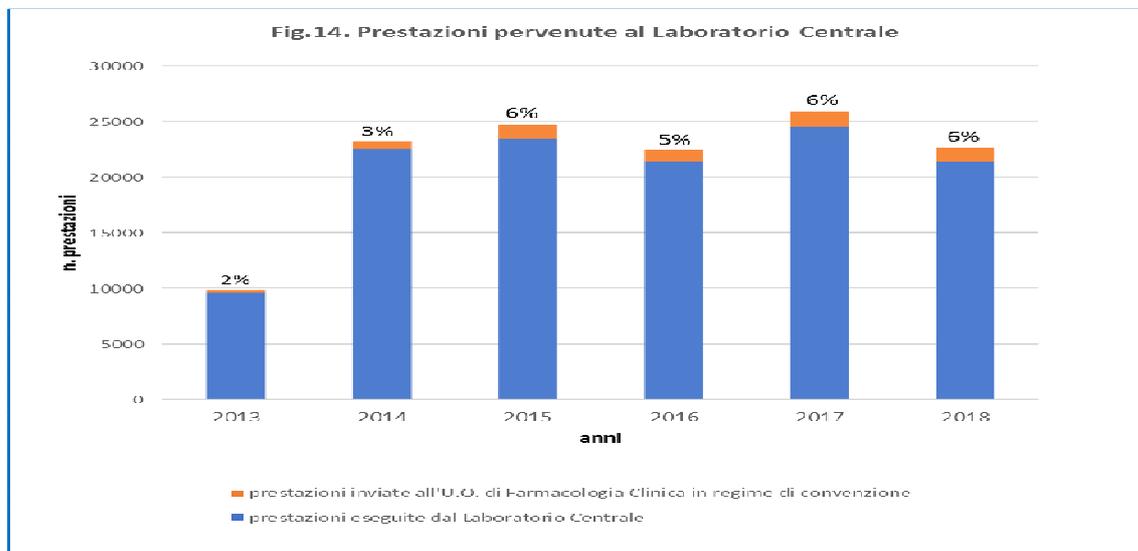
CONVENZIONE TRA LA FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO E LA U.O. DI FARMACOLOGIA CLINICA UNIVERSITARIA DELL'OSPEDALE LUIGI SACCO-POLO UNIVERSITARIO, ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO: ANALISI DELL'ATTIVITÀ

La Convenzione di cui sopra ha consentito a Fondazione di disporre di attività diagnostiche di farmacocinetica e di farmacogenetica, in integrazione a quanto già svolto dal proprio Laboratorio Centrale, del coinvolgimento del personale dell'U.O. di Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, e della presenza di un farmacologo clinico interno presso il **Servizio di Farmacologia Clinica** della Direzione Scientifica di Fondazione.



Nel periodo luglio 2013 (data di avvio della Convenzione) - dicembre 2018, sono pervenuti al Laboratorio Centrale della Fondazione ed inviati all'U.O. di Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, un totale di **5915** esami. La **Fig. 14** descrive negli anni le percentuali di esami eseguiti presso l'U.O. di Farmacologia Clinica per i pazienti di Fondazione rapportati al numero di esami richiesti ed eseguiti internamente in Fondazione. Dei 5915 esami, **3989** (67%) sono stati prescritti nel corso di attività cliniche svolte nei reparti di Fondazione, **1365** (23%) in ambulatori specialistici e **561** (10%) in ambulatori esterni. Il **Servizio di Farmacologia Clinica** ha inizialmente costituito un ponte tra i laboratori ed il personale dirigente della Fondazione, e quelli della U.O. di Farmacologia Clinica dell'ASST Fatebenefratelli Sacco, favorendo la definizione degli aspetti operativi utili ad avviare l'attività diagnostica. Il Servizio è poi diventato l'anello di congiunzione tra i due enti, occupandosi degli aspetti diagnostici più pratici, dell'attività di consulenza farmacologica e di collaborazioni in progetti di ricerca.

Sin dalla sua nascita il **Servizio Farmacologia Clinica** ha collaborato con la U.O.C. Farmacia e l'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", nell'ambito della **"Convenzione Fondazione Policlinico - Istituto Mario Negri per la Gestione del Paziente Anziano Ospedalizzato in Politerapia"** partecipando attivamente alla stesura del protocollo e conduzione dello studio clinico "Riconciliazione e revisione farmacologica da parte del farmacista per l'identificazione e la condivisione con il medico di reparto delle problematiche correlate ai farmaci (Drug Related Problems [DRPs]) nel paziente anziano ospedalizzato: Studio di fattibilità – FARMACHECK". Successivamente è stato richiesto il supporto del **Servizio** anche per l'avvio e la conduzione dello studio clinico multicentrico "E-learning basato sulla simulazione medica per migliorare l'uso appropriato dei farmaci anticoagulanti orali nei pazienti anziani ospedalizzati affetti da fibrillazione atriale" di cui Fondazione è il promotore.



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

- **Segreteria Comitato Tecnico Scientifico, Brevetti e Grant:** Laura Berlingerì, Silvia Panico, Dana Kuefner, Annalisa Mossetti, Giovanna Spinelli, Silvia Terrusa
- **UOS Grants Office:** Gennaro Domenico Colella, Manuela Martorana, Anna Oddera, Emanuela Russo, Carlo Vandelli
- **UOS Technology Transfer:** Alessandro Cervi, Laura Spinardi
- **Segreteria Comitato di Etica:** Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Stefania Langhi, Federica Massacesi, Maddalena Patti
- **UOS Clinical Trial Center:** Stefania Antoniazzi, Eleonora Ferretti, Giuliana Fusetti, Andrea Yuri Manenti, Anna Molinari, Luca Sollazzo
- **U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca:** Jole Costanza, Monica Rosa Miozzo, Carlo Santaniello, Valentina Vaira
- **Biblioteca Scientifica - Analisi della Produttività Scientifica:** Simona Anzovino, Filippo Signoroni, Stefano Stabene.

Si ringrazia inoltre: **Maria Domenica Cappellini** per il contributo relativo al **“Nucleo Malattie Rare”**

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Prof. Silvano Bosari)