



Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia



# RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA  
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano  
Tel. 02 5503.1 - [www.policlinico.mi.it](http://www.policlinico.mi.it) - CF e P.I. 04724150968



Polo di ricerca, cura  
e formazione universitaria



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO



## INDICE

▪ Conferma del carattere scientifico della Fondazione	pag. 3
▪ Ricerca Corrente	pag. 4
▪ Reti Programmatiche degli IRCCS	pag. 4
▪ Conto Capitale 2015 (integrazione) e 2016-2017	pag. 5
▪ 5 x 1000 anno 2015	pag. 6
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 8
▪ UOS Grants Office	pag. 9
<i>Progetti Regionali</i>	<i>pag. 9</i>
<i>Progetti Nazionali</i>	<i>pag. 9</i>
<i>Progetti Internazionali</i>	<i>pag. 10</i>
▪ Comitato di Etica e sperimentazioni Cliniche	pag. 13
▪ UOS Clinical Trial Center	pag. 22
▪ UOS Technology Transfer	pag. 24
▪ Nucleo Malattie Rare	pag. 27
<i>Attività degli Specialisti trasversali</i>	<i>pag. 30</i>
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 31
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 31</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 32</i>
▪ UOS Formazione e Aggiornamento	pag. 35
<i>I grandi Medici del Policlinico</i>	<i>pag. 35</i>
▪ Completamento laboratori Pad. Invernizzi e interazioni con INGM (Istituto Nazionale di Genetica Molecolare)	pag. 36
▪ I laboratori di ricerca di Via Pace	pag. 37
▪ Convenzione tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda OMP e la U.O. di Farmacologia Clinica Universitaria dell'A.O. Luigi Sacco: analisi dei primi tre anni di attività	pag. 38
▪ Ringraziamenti	pag. 42



## **CONFERMA DEL CARATTERE SCIENTIFICO DELLA FONDAZIONE.**

Nel mese di febbraio 2017 sono stati consegnati al Ministero della Salute i dati richiesti, raccolti con l'ausilio di molte delle strutture cliniche e amministrative della Fondazione e forniti mediante compilazione dell'apposito modulario fornito dall'Ufficio II della Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti, sulla base di quanto indicato sulla G.U. del 27.6.2013.

Il 4 aprile 2017 ha avuto luogo presso la Fondazione la site-visit della Commissione ministeriale appositamente nominata, in presenza della Dott.ssa Novella Luciani e della sua collaboratrice, Dott.ssa Teresa Caruso in rappresentanza del Ministero della Salute, del Dott. Enrico Rizzo, in rappresentanza della Regione Lombardia e della Dott.ssa Benedetta Persechino, in rappresentanza dell'INAIL. Presenti pure i Componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute, Prof. Giuseppe Lembo, Dott. Andrea Pietrobattista e la Dott.ssa Gabriella Paoli. Il Presidente della Fondazione Marco Giachetti, il Direttore Generale Simona Giroldi, il Direttore Sanitario Laura Chiappa ed il Direttore Scientifico Silvano Bosari hanno relazionato sullo stato attuale della Fondazione, riferendo per conto del Consiglio di Amministrazione e della Direzione Strategica. Nel corso della giornata sono state effettuate visite presso le UU.OO.CC. Anestesia e Terapia Intensiva Adulti, Chirurgia Toracica e Trapianti di Polmone, Neonatologia e T.I.N., oltre che presso il Laboratorio di Genetica Medica, la Cell Factory ed il Centro Ricerche Precliniche della Fondazione.

Con Decreto Ministeriale del 23.11.2017 (pubblicato sulla G.U. n. 5 dell'8.1.2018) è stato confermato il riconoscimento del carattere scientifico alla nostra Fondazione.





**RICERCA CORRENTE** La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le UU.OO. della Fondazione (€ 6.000.000), a fronte del finanziamento totale ottenuto dal Ministero della Salute di € 8.813.960,05 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 2017 n. **125** incarichi di collaborazioni coordinata e continuativa e n. **129** 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 all'adesione alla **Rete Cardiovascolare** ed alla **Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione** degli IRCCS. Nell'ambito dei fondi di Ricerca Corrente 2017 destinato alle reti collaborative tematiche tra gli IRCCS, il finanziamento attribuito alla nostra Fondazione è risultato essere il seguente:

### **RETE CARDIOVASCOLARE:**

#### **CARATTERIZZAZIONE DEI PAZIENTI CON DISFUZIONE VENTRICOLARE SINISTRA CRONICA POST-INFARTUALE**

Centro Coordinatore: IRCCS Centro Cardiologico Monzino

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Federico Lombardi

Importo: € 73.000,00





### **RETE NEUROSCIENZE E DELLA RIABILITAZIONE:**

**SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E DI TELENEURORIABILITAZIONE NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE** – Centro Coordinatore: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Dr. Fabio Triulzi

Importo: € 64.500,00

### **CONTO CAPITALE ANNO 2015 (INTEGRAZIONE) E 2016-2017**

Nell'ambito dei bandi "Conto Capitale" aperti dal Ministero della Salute per gli esercizi finanziari 2015 (integrazione al precedente bando) e 2016-2017 (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 adeguate proposte, ottenendo i seguenti finanziamenti:

#### **Conto Capitale 2015 (integrazione):**

**"nCounter: una nuova tecnologia 'multi-omica' per promuovere la Medicina di Precisione"**

Responsabile scientifico: Prof.ssa Monica Rosa Miozzo

Importo: € 200.000,00

#### **Conto Capitale 2016-2017:**

##### **PROPOSTA CAT. "A" - Singolo IRCCS**

**"Microscopia confocale applicata alla ricerca traslazionale nel settore della medicina Rigenerativa presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico"**

Responsabile scientifico: Dr.ssa Stefania Corti

Importo: € 200.000,00



**PROPOSTA CAT. "B" - Reti IRCCS di patologia (Neuroscienze)**

**"Sviluppo e implementazione delle Piattaforme Tecnologiche di Genomica / Proteomica, Imaging e Neuroriabilitazione della Rete IRCCS di Neuroscienze e Neuroriabilitazione"**

IRCCS Referente: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - Prof. Fabrizio Tagliavini

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Elio Scarpini

Importo: € 108.644,66

**PROPOSTA CAT. "C" - Aggregazione di IRCCS**

**"Imaging in spettrometria di massa su campioni clinici: prospettive di utilizzo nella ricerca e nella pratica clinica e preclinica in differenti patologie. Sviluppo di una piattaforma interistituzionale"**

IRCCS Referente: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Dr. Giovanni Apolone

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Silvano Bosari

Importo: € 200.000,00

**5 x 1000 ANNO 2015**

L'intero importo introitato dalla Fondazione relativo al 5 x 1000 anno 2015 (€ 220.375,35 - ricerca sanitaria + ricerca scientifica) è stato suddiviso tra i progetti qui sotto meglio specificati:

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>	<b>FONDI 5 x 1000 2015 ASSEGNATI AL PROGETTO</b>	<b>DATA DI INIZIO</b>	<b>DATA DI SCADENZA</b>
Biobancaggio per pazienti con malattie genetiche rare e ricerca di mutazioni causative mediante piattaforme high throughput (Responsabile Scientifico: Monica Rosa Miozzo)	€ 62.633,89	1.4.2018	31.10.2019



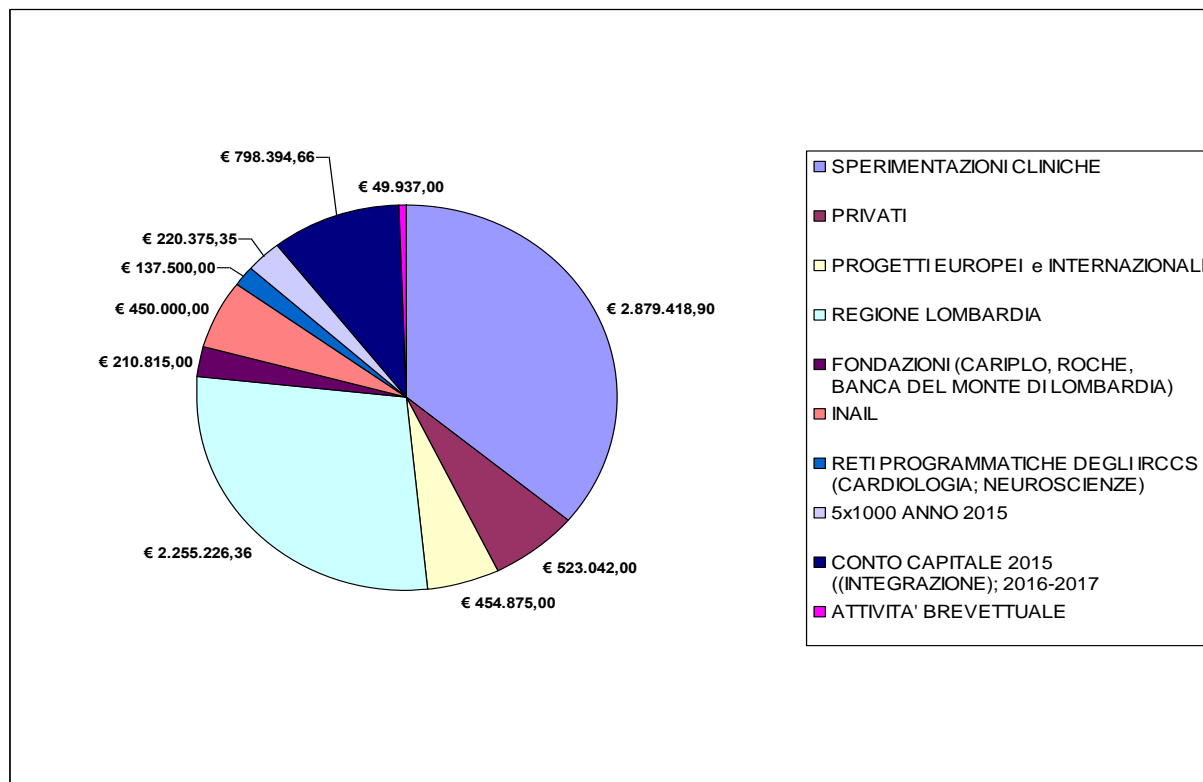
<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>	<b>FONDI 5 x 1000 2015 ASSEGNATI AL PROGETTO</b>	<b>DATA DI INIZIO</b>	<b>DATA DI SCADENZA</b>
Decoding the developing human fetal brain using single cell RNA-seq and fluorescent in situ detection <b>(Responsabile Scientifico: Enrico Ferrazzi)</b>	€ 60.000,00	1.4.2018	31.03.2020
Progetto pilota per l'avvio di un servizio di raccolta e la conservazione di unità di microbiota intestinale da donatori sani <b>(Responsabile Scientifico: Daniele Prati)</b>	€ 60.000,00	1.5.2018	30.04.2020
Induzione di immuno-tolleranza specifica attraverso cellule T regolatorie indotte da nano materiali: studio in vitro ed in vivo e traslazione verso uno studio clinico in pazienti ipersensibilizzati trapiantati di rene da donatore vivente  (5 x 1000 anno 2015 MIUR) <b>(Responsabile Scientifico: Piergiorgio Messa)</b>	€ 37.741,46	1.5.2018	31.10.2019



**Altri fondi di ricerca.** Il totale dei finanziamenti acquisiti dai ricercatori della Fondazione extra ricerca Corrente nell'anno 2017 è stato pari a € 7.979.584,27 (Fig. 1).

<b>FIG. 1</b>	<b>2017</b>
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	€ 2.879.418,90
FINANZIAMENTI DA PRIVATI	€ 523.042,00
PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	€ 454.875,00
REGIONE LOMBARDIA	€ 2.255.226,36
FONDAZIONI (CARIPLO, ROCHE, BANCA DEL MONTE DI LOMBARDIA)	€ 210.815,00
INAIL	€ 450.000,00
5 x 1000 ANNO 2015	€ 220.375,35
RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS (CARDIOLOGIA; NEUROSCIENZE)	€ 137.500,00
CONTO CAPITALE 2015 (INTEGRAZIONE); CONTO CAPITALE 2016-2017	€ 798.394,66
ATTIVITÀ BREVETTUALE	€ 49.937,00
<b>TOTALE COMPLESSIVO</b>	<b>€ 7.979.584,27</b>

**DISTRIBUZIONE FONDI EXTRA R.C. 2017**







**U.O.S. GRANTS OFFICE** Nel 2017 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. Il monitoraggio delle opportunità di finanziamento è stato potenziato attraverso l'utilizzo del sistema PIVOT, un motore di ricerca la cui licenza ci è stata messa a disposizione dal Ministero della Salute per i prossimi 3 anni. Il Grant Office ha inviato l'invito alla profilazione a tutti i ricercatori della Fondazione (alla fine del 2017 abbiamo contattato 47 profilazioni). Come sempre, è stata cura della Direzione Scientifica dare ai Direttori di tutte le Unità Operative le informazioni relative ai bandi (temi, termini, date di scadenza, link e contatti persona di riferimento).

**PROGETTI REGIONALI** Nel 2016 Regione Lombardia aveva pubblicato il bando di R&S per la presentazione delle domande di progetti di ricerca industriale, sviluppo sperimentale e innovazione nelle aree di specializzazione S3, per la presentazione di progetti in partenariato con PMI e Industrie del territorio lombardo. La nostra Fondazione ha ricevuto notifica di finanziamento per 2 progetti presentati che vedono l'UOC di Neurologia del prof. Comi e l'UOC di Neurofisiopatologia del prof. Barbieri Unità Operative partner per un valore totale di € 2.255.226,36 (€ 1.605.865,13 + € 649.361,23). Per entrambi i progetti è stato firmato l'accordo di finanziamento con Regione Lombardia nel luglio 2017; entrambi hanno già ricevuto una prima tranches di finanziamento.

**PROGETTI NAZIONALI** Come già segnalato nella relazione dello scorso anno, nel 2016 il Ministero della Salute aveva pubblicato il "Bando di Ricerca Finalizzata 2016". Lo scorso dicembre sono stati resi noti i risultati e la nostra Fondazione è risultata assegnataria di ben 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). 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 netta risalita rispetto all'edizione passata del bando. A livello nazionale la nostra Fondazione si è posizionata al 4° posto. Per quanto riguarda la nostra partecipazione come UO collaborante, al momento abbiamo notifica del finanziamento di n. 8 progetti. La contrattualizzazione dei progetti è prevista per giugno 2018. Il 2016 aveva visto anche la pubblicazione del "Bando AIFA 2016": la nostra Fondazione aveva presentato 12 progetti ed è risultata assegnataria, su 40 progetti finanziati, di 3 progetti come capofila e 3 progetti come UO partner, posizionandosi a pari merito con l'Università La Sapienza di Roma, come l'istituzione che ha ottenuto la performance migliore. Tutti i progetti verranno contrattualizzati nel 2018.

La Medicina del Lavoro ha ottenuto 2 finanziamenti INAIL del Bando BRIC 2016 per un totale di € 450.000,00 (€ 190.000,00 + € 260.000,00).

Su 7 progetti presentati al Bando Roche 2017, la nostra Fondazione è risultata vincitrice del finanziamento di € 100.000,00 con il progetto "Effetto della terapia con stimolazione celebrale profonda su neuroinfiammazione e stress ossidativo in pazienti affetti da malattia di Parkinson", di cui è responsabile scientifico la dr.ssa Sara Marceglia (UOC Neurofisiopatologia).

La dott.ssa Arosio (UOSD Geriatria) è risultata assegnataria di un finanziamento di € 35.000,00 per il progetto "Cellule mononucleate periferiche del sangue: modello per l'identificazione di marcatori infiammatori caratteristici delle malattie neurodegenerative dell'anziano in alternativa alle metodiche invasive" presentato al "Bando Fondazione Banca del Monte di Lombardia".

**PROGETTI INTERNAZIONALI** A livello europeo, durante il 2017 sono stati pubblicati i bandi del Workprogramme 2018-2020 di Horizon 2020 per cui è stato organizzato un momento informativo presso il Ministero della Salute a Roma, le cui informazioni sono



state distribuite ai nostri ricercatori. Il dr. Valenti (UOC Medicina Interna a Indirizzo Metabolico) è stato invitato ad entrare nel consorzio del progetto Marie Curie RISE “Mastiha treatment for healthy obese with NAFLD diagnosis (MAST4HEALTH)” con un finanziamento di € 9.000,00.

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.

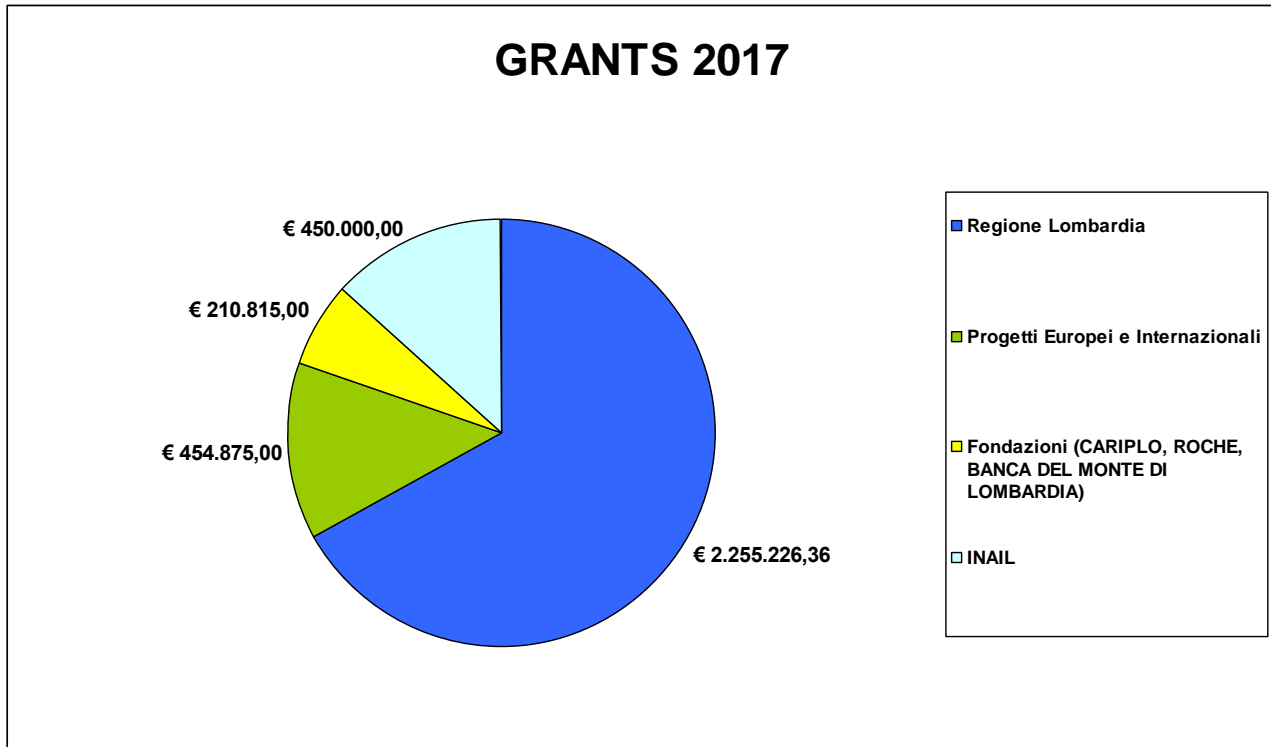
Anche su sollecito del Ministero della Salute, il Grant Office ha lavorato per sensibilizzare i ricercatori alla presentazione di idee progettuali per i bandi ERANET (schemi di finanziamento europei che passano tramite il Ministero). La Direzione Scientifica ha contribuito nella scelta della partecipazione ministeriale a questo tipo di bandi. Il progetto JPND “European DNA Bank (EADB)” ha visto l'UOSD di Neurologia, Malattie Neurodegenerative del prof. Scarpini partecipare come *subcontractor* per un finanziamento di € 25.000,00.

Anche quest'anno, il Grant Office ha organizzato un pomeriggio informativo sui Bandi Cariplo. Su 16 progetti presentati ai vari bandi della Fondazione Cariplo, sia come capofila che come partner, è stato finanziato un solo progetto, “Increased sarcopenia in a cohort of elderly carrying SNAP25 polymorphisms: mechanistic insights from the SNAP25 heterozygous murine model” che vede l'UOSD di Geriatria della prof.ssa Mari, Unità Operativa partner per € 75.815,00 . Il progetto partirà nel 2018.

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 internazionali (bandi EMDR Europe, European Society for Pediatrics Research, Gilead, Thierry Latran Foundation, Insmmed). Sono stati finanziati 5 progetti (Neonatologia, Gastroenterologia ed Epatologia, Neurologia,



Pneumologia) per un totale di € **131.000,00**. Stiamo iniziando a raccogliere i frutti degli sforzi dedicati dal Grant Office sulle opportunità di finanziamento del “mercato” oltreoceano : 3 i progetti finanziati per un totale di € **289.875,00**. Il progetto “Validation of gene editing CRISPR-Cas9 system to increase Fetal hemoglobin in erythroid culture derived from CD34+ cells isolated and expanded from peripheral blood of patients with beta-thalassemia and sickel cell disease” della prof.ssa Cappellini (UOC medicina Interna) per € **22.875,00**, il progetto “Parkinson’s Outcomes Project” del dr. Di Fonzo (UOC Neurologia) finanziato dal Fresco Institute di New York per € **192.000,00** ed 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) finanziato dalla FPH, New Zealand per € **75.000,00**. Nella **Fig. 2**, qui di seguito il grafico della distribuzione dei grants 2017:





Nonostante il progetto di internazionalizzazione degli IRCCS del Ministero della Salute si sia chiuso, il Ministero continua ad incoraggiare e caldeggiare in tutti i modi la presentazione di proposte progettuali a livello europeo, attraverso anche la circolazione di informazioni e riunioni a cui il nostro Grant Office partecipa attivamente.

Nell'intento di migliorare la qualità dei nostri progetti di ricerca è stato organizzato di nuovo 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.

Nell'ottica di un approfondimento della scrittura delle sezioni non prettamente scientifiche delle application, richieste ormai dalla maggior parte dei bandi di finanziamento, uno degli obiettivi del Grant Office nel 2018 sarà quello di potenziare la tematica della RRI (Responsible Research & Innovation), nelle sue diverse sfaccettature (comunicazione, l'utilizzo dei social networks, transferable skills) che costituisce un valore aggiunto alla proposta progettuale.

**COMITATO DI ETICA E SPERIMENTAZIONI CLINICHE** A causa degli accorpamenti delle strutture sanitarie lombarde dello scorso anno, Regione Lombardia aveva prorogato i Comitati Etici in essere e in scadenza di mandato, fino al 31 dicembre 2016, data in cui avrebbero dovuto rendersi operativi i cambi di afferenza delle strutture sanitarie ai Comitati Etici sulla base dei nuovi accorpamenti.

In realtà Regione Lombardia ha dovuto prorogare ulteriormente i Comitati Etici in essere fino al 28/02/2017 e quindi il Comitato Etico Milano Area B è stato operativo fino a tale data ed è stato ricostituito il 14 Marzo 2017 con atto formale e con la nuova denominazione di Comitato Etico Milano Area 2.



Questo Comitato è 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 nelle case di cura private afferenti alla medesima.

Circa la metà dei componenti obbligatori del Comitato è stata sostituita da nuovi componenti, mentre i restanti sono stati riconfermati ed hanno iniziato un nuovo mandato, per garantire comunque continuità.

Nonostante l’avvicinarsi di due diversi Comitati Etici e l’ormai stabile calo riscontrato da qualche anno sul numero totale di sperimentazioni da valutare, il bilancio del 2017 relativo sia al numero delle sperimentazioni che al fatturato da esse derivante si è mantenuto positivo e l’attività del Comitato Etico Milano Area B e Milano Area 2 è lievemente incrementata nel suo totale.

L’attività della Segreteria Tecnico-Scientifica ed Amministrativa è sempre molto intensa: nell’arco di questo anno, oltre all’attività quotidiana di consulenza, istruttoria degli studi, valutazione e finalizzazione degli stessi, vi è stata l’implementazione della nuova piattaforma informatica del Comitato Etico operativa da marzo 2017, con l’insediamento del Comitato Etico Milano Area 2.

L’utilizzo della nuova piattaforma ha richiesto *training* e assistenza continua sia ai componenti del Comitato, alla Segreteria Tecnico-Scientifica ed Amministrativa che ai fruitori esterni, in particolare alle aziende farmaceutiche e alle Contract Research Organizations (CRO). La Segreteria del Comitato Etico si è fatta carico della creazione delle utenze nominali per tutti gli utenti esterni e del supporto tecnico di base per la risoluzione



e/o segnalazione alla ditta Project (società informatica che ha creato la piattaforma), di eventuali problematiche tecniche. Inoltre si occupa del caricamento 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 Direzione Scientifica si sta, inoltre, occupando dell'attivazione e del 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.

Non essendo ancora stato ultimato l'accreditamento, nel 2017 non è stato possibile iniziare l'arruolamento in studi farmacologici di Fase I e/o di terapia genica.

Per ciò che concerne l'attività legata alle Sperimentazioni Cliniche propria della Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, nell'anno 2017 le sperimentazioni cliniche sui farmaci hanno prodotto un valorizzato totale di **€ 3.600.149,90**.

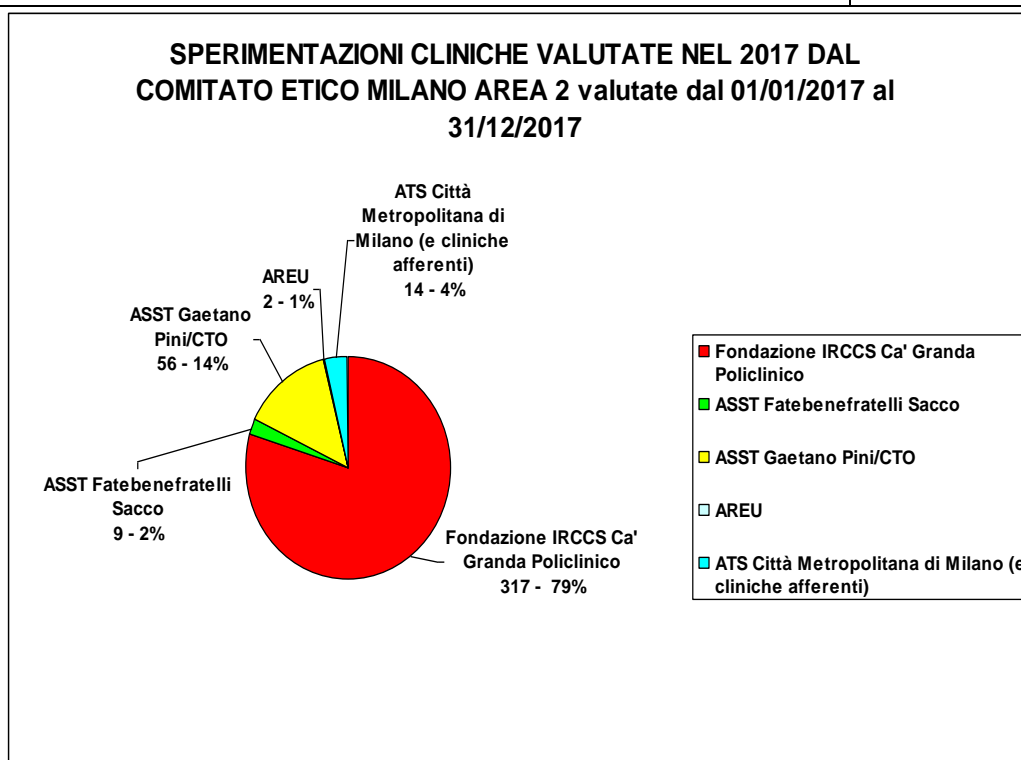
Tale ammontare è composto da **€ 2.879.418,90** per le attività legate alle sperimentazioni cliniche condotte presso la Fondazione e da **€ 720.731,00** per le richieste di parere per studi ed emendamenti del Comitato Etico Milano Area B e Milano Area 2, al netto delle quote ripartite agli Istituti esterni che afferiscono al Comitato sulla base degli accordi in essere (per un totale di **€ 21.748,00**).



La **Fig. 3** indica la ripartizione degli studi presentati e valutati dal Comitato Etico Milano Area B o Milano Area 2 per gli Istituti per i quali è competente, mentre la **Fig. 4** indica la ripartizione degli studi suddivisi per tipologia per la sola Fondazione.

**FIG. 3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2017 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2**

(Studi valutati dall'1/01/2017 al 31/12/2017)	N.
<b>Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico</b>	<b>317</b>
<b>ASST Fatebenefratelli Sacco</b>	<b>9</b>
<b>ASST Gaetano Pini/CTO</b>	<b>56</b>
<b>AREU</b>	<b>2</b>
<b>ATS Città Metropolitana di Milano (e cliniche afferenti)</b>	<b>14</b>
<b>TOTALE</b>	<b>398</b>

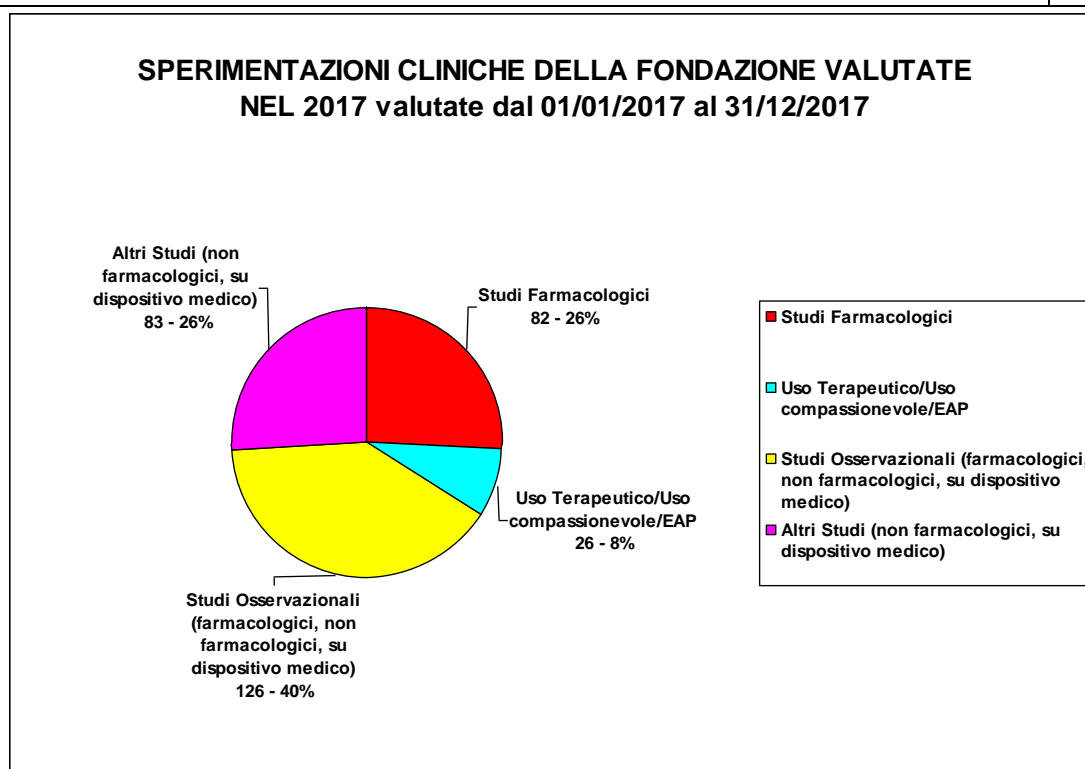






## FIG. 4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2017

(Studi valutati dall'1/01/2017 al 31/12/2017)	N.
<b>Studi Farmacologici</b>	<b>82</b>
<b>Uso Terapeutico/Uso compassionevole/EAP</b>	<b>26</b>
<b>Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)</b>	<b>126</b>
<b>Altri Studi (non farmacologici, su dispositivo medico)</b>	<b>83</b>
<b>TOTALE</b>	<b>317</b>





Rispetto allo scorso anno, il trend di studi sottomessi a valutazione risulta essere in lieve aumento (317 studi totali nel 2017 rispetto ai 297 nel 2016).

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.

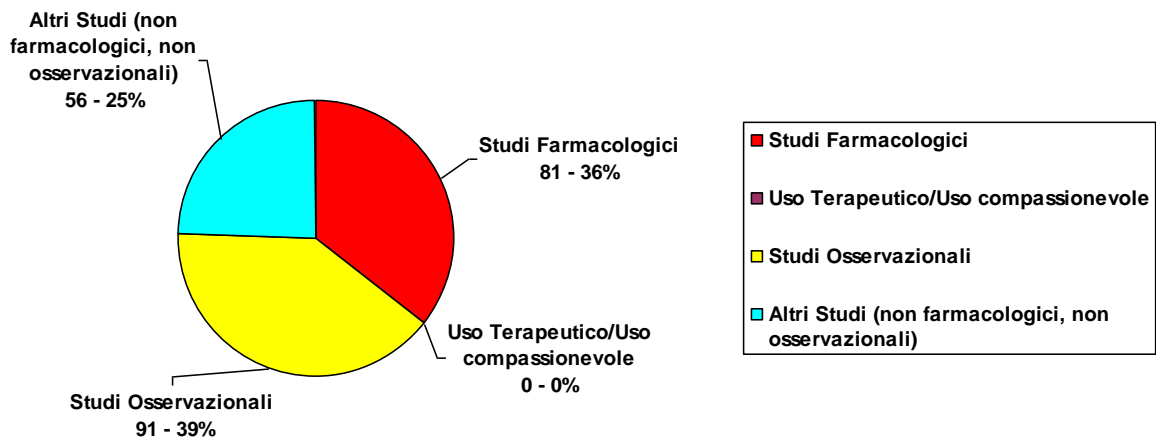
La **Fig. 5** indica la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia deliberati per la Fondazione, nel corso del 2017. Tale dato include anche una percentuale di studi valutati nel corso del biennio 2015-2016 e deliberati nel 2017.

**FIG. 5 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DETERMINATE NEL 2017**

(aggiornato al 31/01/2017 con attivazione studi entro 31/12/2017)	
	N.
<b>Studi Farmacologici</b>	<b>81</b>
<b>Uso Terapeutico/Usò compassionevole</b>	<b>NA</b>
<b>Studi Osservazionali</b>	<b>91</b>
<b>Altri Studi (non farmacologici, non osservazionali)</b>	<b>56</b>
<b>TOTALE</b>	<b>228</b>



## SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DETERMINATE NEL 2017



Il numero di studi attivati nel corso del 2017 (228) contiene 57 studi valutati nel 2016 e 2 nel 2015, 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 di valutazione, da parte del componente del Comitato Etico che ha richiesto le modifiche/integrazioni, delle riposte fornite da sperimentatori/sponsor;
- 4) tempi tecnici necessari alla valutazione del budget proposto e ad una eventuale negoziazione tra sperimentatore e sponsor/CRO;
- 5) 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;
- 6) 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.

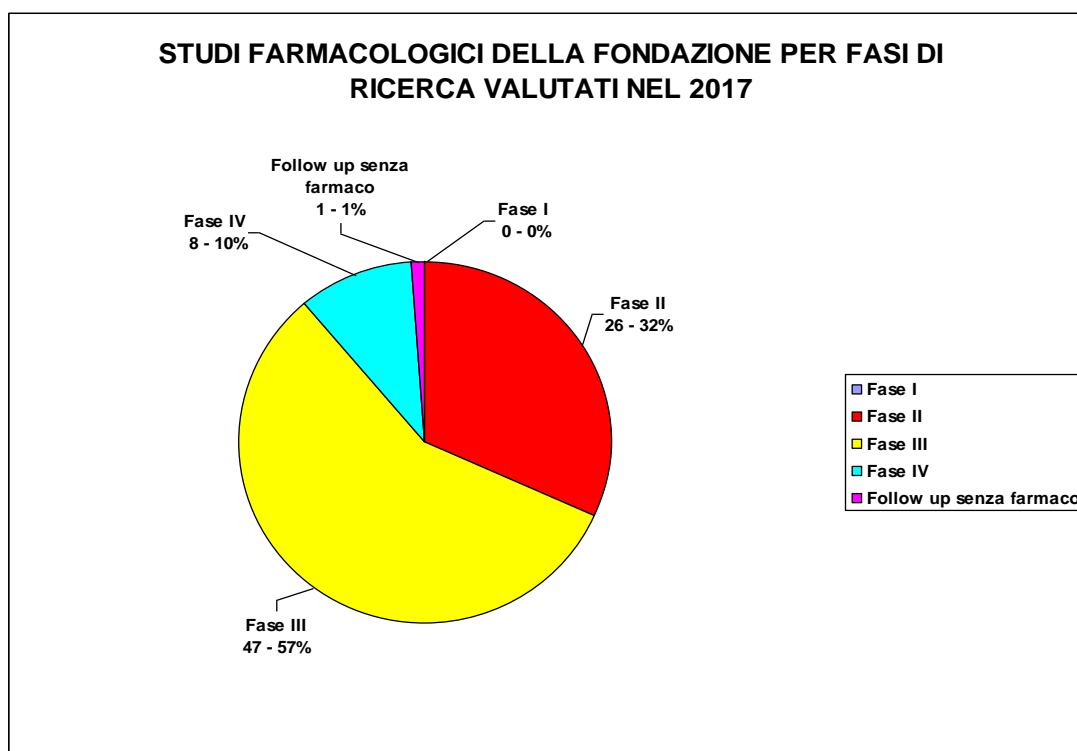
La **Fig. 6** indica le diverse fasi degli studi farmacologici valutati nel 2017. Rispetto allo scorso anno il numero complessivo degli studi valutati di tutte le fasi è lievemente diminuito (da 95 a 82), questo anche a causa delle problematiche organizzative legate alla ricostituzione dei Comitati Etici a livello soprattutto regionale. L'analisi per fasi, rispetto al 2016 evidenzia l'assenza di studi di fase I, per altro prevista in considerazione dell'attuale mancanza dell'accreditamento delle UUOO della Fondazione alla normativa di riferimento. Gli studi di Fase II sono diminuiti da 34 a 26. Gli studi di fase III sono sostanzialmente stabili (da 49 a 47), così come gli studi di fase IV (da 9 a 8). È stato, inoltre, valutato 1 studio di follow up senza farmaco, ma conforme agli studi farmacologici.

Sono, invece, aumentate tutte le altre tipologie di studio: le richieste di uso terapeutico (da 16 a 26), gli studi osservazionali (da 121 a 126) e gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi (da 65 a 83).



**FIG. 6 - STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2017**

<b>(Studi valutati entro il 31/12/2017)</b>	
	<b>N.</b>
<b>Fase I</b>	<b>0</b>
<b>Fase II</b>	<b>26</b>
<b>Fase III</b>	<b>47</b>
<b>Fase IV</b>	<b>8</b>
<b>Follow up senza farmaco</b>	<b>1</b>
<b>Totale</b>	<b>82</b>





La suddivisione dell'iter procedurale delle sperimentazioni cliniche in essere ormai da qualche anno (fase istruttoria, esecutiva e di controllo sul campo) ha permesso e continua a permettere di offrire e garantire un servizio efficace ed efficiente sia all'esterno (Aziende Farmaceutiche, CRO), che all'interno, fornendo alle UU.OO. una consulenza professionale per la preparazione della documentazione regolatoria di studi clinici dei quali la Fondazione è Promotore, inserimento nel portale dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica di AIFA, nel caso di studi farmacologici spontanei e inserimento della documentazione completa nella nuova piattaforma del Comitato Etico.

Tali competenze sono state messe a disposizione anche degli altri Enti per i quali il Comitato Etico Milano Area B e Milano Area 2 è risultato e risulta 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.

L'implementazione del nuovo portale del Comitato Etico e i blocchi inseriti per la verifica della presenza della documentazione regolatoria essenziale a seconda della tipologia di studio, ha implicato una revisione totale di quanto in essere e la creazione di nuove *checklist* e nuovi modelli volti ad aiutare lo sperimentatore nella sottomissione. Anche le nuove modalità e i nuovi modelli sono stati condivisi con gli altri Istituti che afferiscono al Comitato Etico Milano Area 2 e questo ha consentito di armonizzare ed uniformare le modalità di valutazione e di richieste di integrazioni/modifiche, soprattutto nella fase istruttoria degli studi stessi.

## U.O.S. CLINICAL TRIAL CENTER

L'impegno strategico necessario per garantirsi uno spazio nel panorama nazionale ed internazionale in materia di sperimentazioni cliniche è molto elevato e viene richiesta una sempre maggiore organizzazione, competenza, specificità ed efficienza.



La Direzione Scientifica della Fondazione, in accordo con la Direzione Generale, si è quindi impegnata nella realizzazione di un *Clinical Trials Center* che tenesse in considerazione sia le diverse realtà delle singole UU.OO. della Fondazione che le relative necessità con il fine di garantire servizi di alta qualità, sia in termini di personale che di competenze e di organizzazione.

Il progetto è stato inserito nel Piano Organizzativo Aziendale dell'Ente ed è stato approvato dalla Regione il 20 Marzo 2017, per cui a Luglio 2017 è stata formalmente istituita l'UOS *Clinical Trials Center* della Fondazione.

L'attivazione di questo progetto ha reso necessario un riassetto delle attività e una suddivisione delle stesse sulla base di specifiche competenze con la Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico.

Il *Clinical Trials Center* è già attivo con personale dedicato alle consulenze per le sperimentazioni promosse dalla Fondazione e con personale dedicato alla gestione economico-finanziaria delle sperimentazioni in stretta collaborazione con l'UOC Economico Finanziaria.

In questi primi mesi, il CTC ha effettuato le seguenti attività:

- 1) messa in opera di servizi per la conduzione di studi farmacologici no profit promossi dalla Fondazione (103 consulenze; espletamento dell'iter per la richiesta e finalizzazione di preventivi per la stipula di assicurazioni per studi no-profit; incontri con UOC Acquisti, Appalti e Logistica per esaminare eventuali esigenze in materia di servizi per la gestione di studi clinici multicentrici come ad esempio CRO, archiviazione, etc.; identificazione e valutazione di linee guida nazionali e internazionali in materia di stesura dei protocolli clinici con l'obiettivo di creare un



modello interno da adattare in base alle diverse specificità; analisi della normativa vigente sulla farmacovigilanza e relativo adeguamento anche per gli adempimenti di predisposizione dei Rapporti Periodici sulla Sicurezza dei Farmaci in Sperimentazione Clinica)

- 2) ideazione e predisposizione di nuove modalità di analisi dei budget proposti dalle aziende farmaceutiche per la conduzione di studi profit fino ad un'ultima versione condivisa con la Direzione Strategica che sarà implementata il prossimo anno; definizione di nuove regole per la ripartizione dei proventi derivanti dalle sperimentazioni in collaborazione con la Segreteria del Comitato Etico e la Direzione Amministrativa
- 3) valutazione del processo necessario per l'adeguamento ai requisiti ministeriali per l'effettuazione di sperimentazioni cliniche utilizzando terapia genica con microrganismi geneticamente modificati (notifiche di impianto e di impiego)
- 4) registrazione sia del Comitato Etico che della Fondazione presso l'U.S. Department of Health and Human Services (HHS), ossia l'ente governativo americano che consente l'accesso a studi finanziati con fondi del Governo americano.

**U.O.S. TECHNOLOGY TRANSFER** Nel 2017 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. Il potenziamento delle risorse umane dedicate dell'ufficio ha consentito di incrementare l'attività su vari fronti.

Sono state *individuate* **sette** nuove proposte di domande di brevetto. L'analisi accurata di sostenibilità delle proposte ha portato al deposito di **tre** nuove domande di brevetto.





Sono inoltre proseguite le intense attività di *tutela* e di gestione delle procedure brevettuali del Portafoglio Brevetti. Nel 2017 le invenzioni dei nostri ricercatori hanno portato alla concessione di brevetti in Italia (2), Europa (2), Israele (2) USA (1). Dal 2005, data del primo deposito, al dicembre 2017 sono state depositate un totale di 135 domande di brevetto (raggruppabili in 35 famiglie); di queste domande, 65 concesse come brevetti italiani e/o esteri.

Nell'attività di *valorizzazione* sono state coinvolte sette famiglie di brevetti, ad oggi oggetto di trattative per il trasferimento ad imprese private nazionali e internazionali.

Nel mese di ottobre 2017, l'ufficio ha partecipato all'evento **MeetinITALY** (Torino, IT), presentando le opportunità del portafoglio della Fondazione a diverse imprese italiane e internazionali potenzialmente interessate al trasferimento delle tecnologie disponibili.

Sono proseguiti i contratti di licenza già in essere (sette contratti) e sono stati predisposti due nuovi contratti di licenza. Si segnalano, inoltre, contratti di "co-sviluppo" o di donazioni liberali con le imprese, che portano a un incremento complessivo del valore dell'intero Portafoglio brevetti.

L'Ufficio ha svolto inoltre un'attività "*educational*" in materia di proprietà intellettuale e trasferimenti tecnologici per sensibilizzare e diffondere la cultura dell'innovazione nelle scienze della vita.

Si è svolta la seconda **Giornata Nazionale degli Inventori** (18 Gennaio 2017), che ha visto la partecipazione dei quattro IRCCS pubblici lombardi.

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 2017 l'ufficio ha partecipato in modo proattivo al tavolo degli uffici di trasferimento tecnologico (UTT)

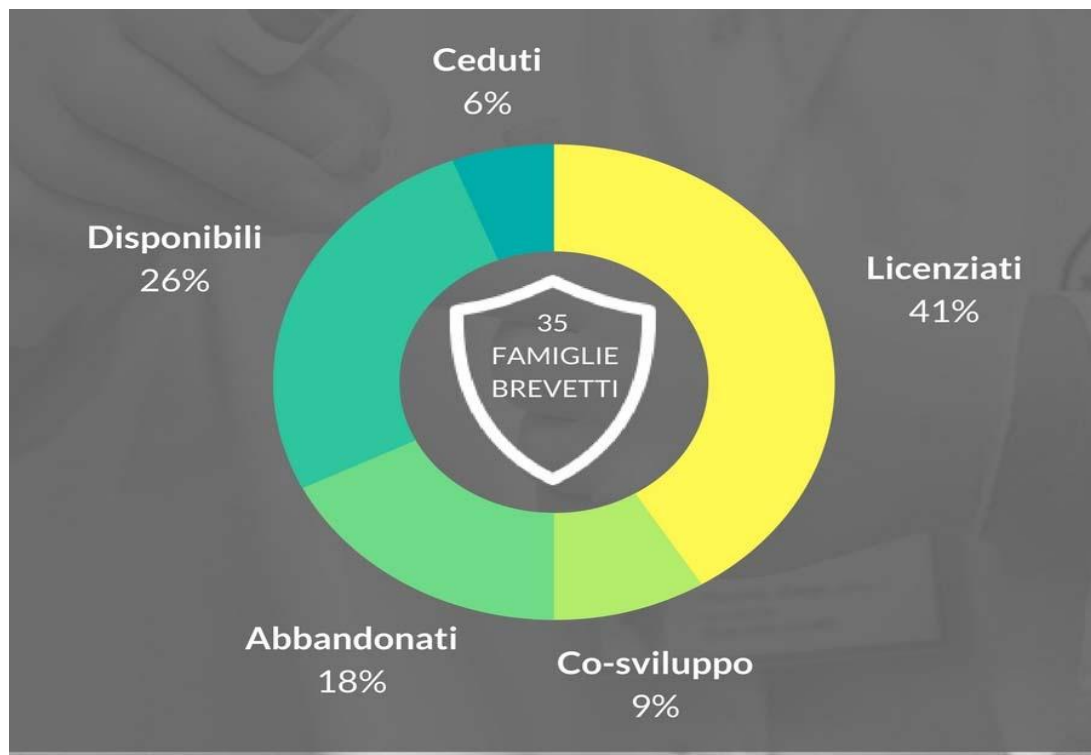


degli IRCCS coordinato dal Ministero della Salute. In particolare, ha coordinato il Gruppo di Lavoro ( GdL) di Ricognizione Puntuale sulle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS per gli anni 2014/2016. I dati del lavoro svolto sono riassunti nel capitolo 8 del 14° Rapporto di survey di Netval. Sempre nell'ambito del tavolo UTT degli IRCCS, l'ufficio ha partecipato all'organizzazione della prima edizione della **"TT School per i Ricercatori IRCCS"** che si è svolta presso il CRO di Aviano il 4/5 ottobre 2017.

Infine, l'ufficio ha partecipato all'organizzazione della **Summer School 2017** di Netval dal titolo: **"Exploiting clinical innovation"**.

La UOS Technoloty Transfer è riconosciuta dalle reti nazionali e internazionali 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. 7: Valorizzazione e trasferimento del portafoglio brevetti della Fondazione**



## NUCLEO MALATTIE RARE.

### Nascita ed operatività 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)
- Flora Peyvandi (area ematologica)
- Francesca Menni (area pediatrica)
- Lorenzo Colombo (area neonatologica)



I PDTA predisposti dal tavolo di lavoro regionale sono attualmente **127** e nel 75% di questi vi è stata la presenza di un referente della Fondazione in qualità di esperto o di coordinatore: attualmente sono infatti **57** i PDTA attivi presso la Fondazione (visionabili sul sito web del Centro di Coordinamento della Rete Regionale delle Malattie Rare - [www.malattierare.marionegri.it](http://www.malattierare.marionegri.it)). Nel 75% 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 (marzo 2017) che indica un numero totale di schede diagnosi di **14.829** su un totale dell'intera Regione Lombardia di **97.888**.

Presso la Fondazione operano oltre **127** medici esperti distribuiti in 33 Unità Operative, accreditati per **336** 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 **15%** 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, con l'aiuto economico della Direzione Scientifica 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.

Si ritiene indispensabile che il Center Malattie Rare includa al suo interno lo Sportello delle Malattie Rare che potrebbe essere considerato il primo nucleo operativo del Center. Infatti il personale che vi opera ha già maturato una competenza che non deve essere perduta ed è già in grado di interfacciarsi con tutti gli specialisti anche al di fuori di Fondazione.



**BIBLIOTECA SCIENTIFICA** L'attività svolta dalla Biblioteca Scientifica si può dividere in 2 gruppi: servizio reso ai ricercatori e analisi della produttività scientifica della nostra Fondazione IRCCS.

***Servizi ai Ricercatori*** - All'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, etc..) grazie sia ad investimenti diretti della Biblioteca Scientifica che a quelli fatti dai consorzi bibliotecari di cui fa attivamente parte (SBBL della Regione Lombardia che Bibliosan del Ministero della Salute), si sono affiancati quelli più finalizzati alla formazione di base riguardante la ricerca scientifica (es. corsi sulle strategie di ricerca in PubMed, Cinhal etc.) e l'Information Literacy.

La Biblioteca, grazie a Bibliosan, ha reso accessibile ai ricercatori della Fondazione, ma soprattutto al nostro Grant Office con il quale opera in sinergia su questo tema, la banca dati PIVOT, strumento che fornisce informazioni sulle opportunità di finanziamento dell'attività di ricerca e sulle persone con cui si potrebbe collaborare.

Il servizio reso ai ricercatori, in termini di tempo e risorse più onoroso, rimane il recupero di documentazione scientifica. Per i quasi 400 utenti abilitati dalla Biblioteca all'utilizzo del modulo di richiesta di Document Delivery 'NILDE', sono stati recuperati circa 3.200 articoli attraverso i rapporti consolidati con le biblioteche, non solo lombarde ma di tutta Italia, basati sull'impegno al reciproco scambio gratuito dei documenti. L'aumento del materiale, recuperato esternamente perché non presente nelle nostre collezioni, non ha comunque diminuito la fruizione delle riviste elettroniche messe a disposizione ai propri utenti (circa 12.000 titoli) a giudicare dal numero di download effettuati. Le statistiche



delle risorse elettroniche messe a disposizione da Bibliosan (le uniche disponibili), quindi solo di una parte di quelle effettivamente disponibili, parlano ancora di cifre prossime agli 90.000 download /anno, segno di un utilizzo crescente della letteratura scientifica messa a disposizione dalla Biblioteca, in varie forme, per l'aggiornamento professionale del personale sanitario e per la ricerca scientifica.

Nell'ambito dei circuiti di collaborazione sopramenzionati, tra i quali va sottolineato il sistema NILDE con le sue oltre 850 biblioteche aderenti, il fattivo contributo della nostra Biblioteca è testimoniato dai quasi 3.000 articoli forniti a servizi analoghi di istituzioni italiane ed estere. 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 il quadro che illustra come la nostra Biblioteca sia stabilmente tra le 4 più attive tra quelle degli IRCCS, nonostante gli investimenti economici degli altri Enti di ricerca siano, in molti casi, sensibilmente superiori ai nostri, in termini percentuali rispetto ai fondi di ricerca ricevuti e/o in valore assoluto.

***Analisi Produttività Scientifica*** - Questa analisi comporta annualmente la verifica di migliaia di dati inseriti 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. Nel 2017 abbiamo creato un apposito data base per facilitare il lavoro delle segreterie delle varie UU.OO. che consente loro di selezionare, all'interno di un elenco precompilato di voci 'catturate' dalla Biblioteca nelle



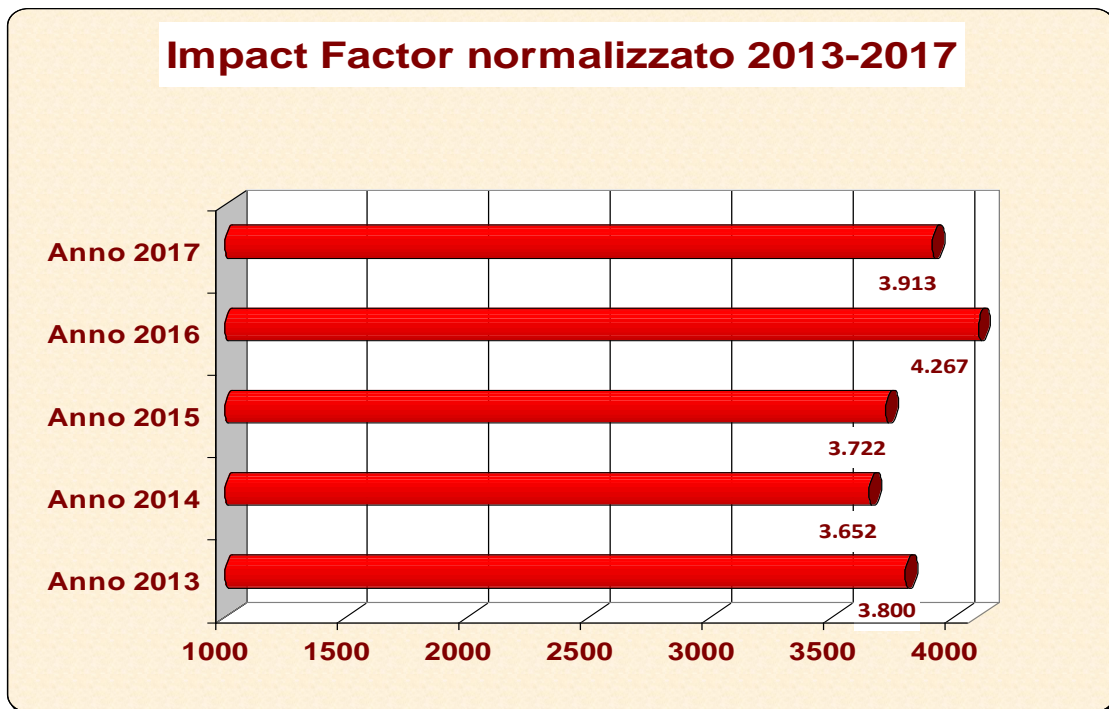




banche dati biomediche più affidabili, tutti i dati riguardanti la loro produzione scientifica per l'anno in questione.

Secondo i dati aggiornati al 15/3/2018, suscettibili quindi di modifiche in ogni caso non tali da stravolgere quanto è qui presentato, risulta che nell'anno 2017 il numero totale delle pubblicazioni della Fondazione (tra lavori originali, multicentrici e lettere con dati sperimentali), sia stato di 1017, per un Impact Factor normalizzato totale da noi calcolato di 3.910\* (Fig. 8).

**FIG. 8 - Impact Factor normalizzato 2013 - 2017**

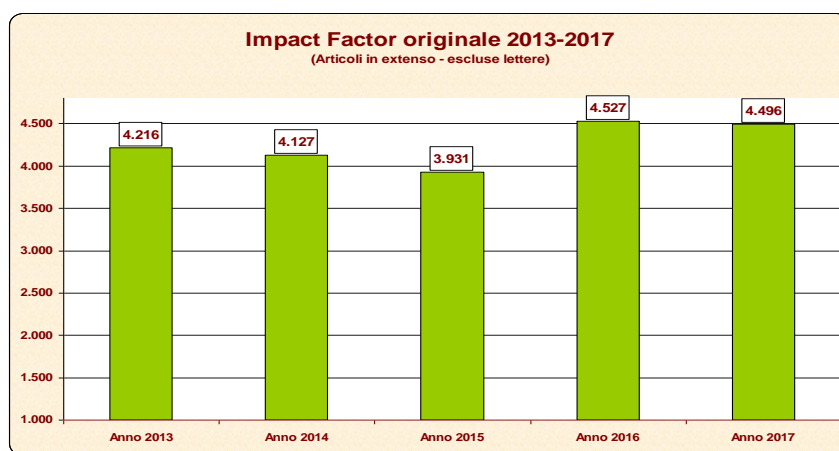


**N.B.** = La diminuzione dell'I.F. normalizzato riscontrata tra il 2013 e il 2014 è in parte spiegabile dal cambiamento dei criteri interni di valutazione della tipologia dei documenti: secondo quanto deciso dal Ministero in sede di correzione dei dati, editoriali e commenti sono stati considerati anche da noi "Lettere" e, di conseguenza, in parte eliminati dalla valutazione in quanto "senza dati sperimentali" e in parte valutati solo il 50% del valore di I.F. normalizzato della loro rivista.



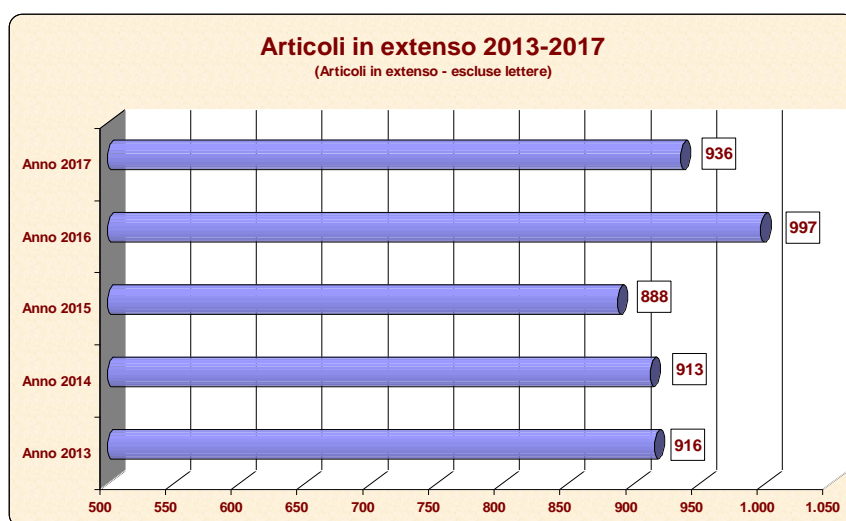
Nella **Fig. 9** sono comunque riportati per conoscenza i dati dell'Impact Factor originale per i soli lavori in extenso, in leggero calo rispetto al 2016, anno che rimane eccezionalmente prolifico per la nostra Produttività, ma superiori rispetto al triennio 2013-2015 anche per quanto riguarda la numerosità dei documenti scientifici pubblicati (**Fig.8**)

**FIG. 9 - Impact Factor originale 2013 - 2017**



La **Fig. 10** mostra che il numero totale di pubblicazioni scientifiche in extenso si mantiene sui buoni livelli dei 2 anni precedenti malgrado quanto riportato in precedenza (vedi N.B.)

**FIG. 10 - Articoli in extenso 2013 - 2017**





**UOS FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO** La UOS Formazione e Aggiornamento, certificata UNI EN ISO 9001:2008 – Settore 37, ha progettato e organizzato, nel corso dell'anno 2017 **n. 488** attività formative residenziali tra corsi (247), formazioni sul campo (137) e congressi (90 di cui 22 con finanziamento) e in FAD aziendale (14). I partecipanti sono stati **19064 (16280 con credito)** e sono stati assegnati complessivamente **11.074,80** crediti formativi ECM.

**Rilevazione statistica rispetto alla qualità percepita:** dall'analisi delle *customer satisfaction* (punteggio per ogni item da 1 a 4) dei corsi effettuati nel 2017, la valutazione media secondo gli item analizzati ha portato a questi valori:

Progettazione	Docenza	Didattica	Organizzazione	Complessiva
3,47	3,52	3,45	3,43	3,48

Inoltre la U.O.S. Formazione e Aggiornamento cura la redazione di tutti i corsi FAD aperti al territorio. Al 31.12.2017 sono terminati gli accreditamenti di **10** corsi di formazione a distanza (FAD), per un totale di **6964** partecipanti paganti. Sempre al 31.12.2017 risultano ancora attivi **9** corsi FAD, con **1065** partecipanti paganti.

Tutte le attività formative svolte con iscrizioni e/o finanziamenti hanno reso alla Fondazione un profitto totale pari ad € **22.740,00**.

### ***I grandi Medici del Policlinico***

Le serate dedicate ai "**GRANDI MEDICI DEL POLICLINICO**" sono state ideate da Anna Parravicini, in collaborazione con la Direzione Scientifica.



Nella suggestiva seicentesca chiesa della B.V. Annunciata le biografie dei grandi maestri del Policlinico hanno preso vita attraverso l'arte drammaturgica di Massimiliano Finazzer Flory. Ogni maestro è stato "inquadrato" storicamente e scientificamente, a completamento della serata. Di seguito si riporta l'elenco degli eventi svoltisi nel corso del 2017:

**16.03.2017** - I grandi Medici del Policlinico: **LUIGI MANGIAGALLI**

**19.04.2017** - I grandi Medici del Policlinico: **LUIGI VILLA**

**23.05.2017** - I grandi Medici del Policlinico: **AUGUSTO GIOVANARDI**

**26.10.2017** - I grandi Medici del Policlinico: **CESARE BARTORELLI**

**23.11.2017** - I grandi Medici del Policlinico: **VITTORIO STAUDACHER**

## **COMPLETAMENTO LABORATORI PAD. INVERNIZZI E INTERAZIONI CON INGM (ISTITUTO NAZIONALE DI GENETICA MOLECOLARE)**

Nel 2017 è stato completato il trasferimento della Biobanca dal padiglione Marangoni al Padiglione Invernizzi, ove è ora completamente operativa. Con questo ultimo passaggio la Fondazione si è dotata di una biobanca moderna, capace di soddisfare le esigenze di tutti i gruppi di ricerca presenti nell'IRCCS. Per quanto riguarda la Cell Factory, sono in corso le attività di messa a punto delle procedure GMP al fine di ottenere la certificazione AIFA presso lo stesso padiglione Invernizzi. Ovviamente la Cell Factory rimarrà attiva presso la sede storica sino al completamento delle procedure autorizzative per la nuova sede.

Completati anche gli arredi tecnici dei due nuovi laboratori destinati ad ospitare rispettivamente le attrezzature di Next Generation Sequencing e le Colture Cellulari. L'attività laboratoristica di sequenziamento di nuova generazione è quindi avviata.

Presso il Pad. Invernizzi, ove è allocato l'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare, operano attualmente 10 gruppi di ricerca ad esso afferenti. L'Istituto è particolarmente





focalizzato su tematiche immunologiche, soprattutto riguardanti il ruolo e la regolazione di linfociti T in diverse patologie umane, fra cui in particolare quelle oncologiche. Diversi ricercatori di Fondazione perseguono progetti di ricerca collaborativi con il personale di INGM. E' auspicabile che il numero di questi progetti collaborativi aumenti ulteriormente sulla base di un'interazione più stretta tra le competenze di ricerca di base di INGM e quelle clinico-traslazionali di Fondazione.

## I LABORATORI DI RICERCA DI VIA PACE

Il progetto di ristrutturazione di una area di circa 1400 metri quadri situata presso il primo piano del IV e V padiglione ha avuto nel 2017 un arresto dovuto alla mancanza delle necessarie autorizzazioni comunali. Ottenuti a fine anno i permessi, si è potuta riavviare la pianificazione dei lavori che verranno portati avanti in stretta collaborazione con la Fondazione Bianchi Bonomi. In questo momento i lavori edilizi sono iniziati e si sta provvedendo anche alla messa a punto della gara d'appalto per gli arredi tecnici dei laboratori. Il cronoprogramma attuale, pesantemente in ritardo per i motivi descritti, fa ritenere di poter completare i lavori edilizi ed impiantistici per la fine del 2018 e di poter quindi iniziare a popolare i laboratori nel primo semestre del 2019.

Nella precedente relazione si affermava che nella sede di Via Pace sarebbe stato possibile ampliare ulteriormente gli spazi di laboratorio, trovando ulteriori risorse per i lavori di ristrutturazione. E' in questo momento in fase di finalizzazione un accordo con l'Università degli Studi di Milano per la realizzazione di ulteriori laboratori di ricerca, con focalizzazione sulle patologie infettive, da collocare in vicinanza con l'area in corso di ristrutturazione.

Seguendo questa strategia, a medio termine la Fondazione punterà a concentrare tutte le attività di ricerca di laboratorio presso le sedi del Pad. Invernizzi e di Via Pace. A lungo termine sarà necessario rivedere la collocazione di numerose attività, sia cliniche sia di ricerca, sulla base della implementazione del nuovo Ospedale, attualmente in costruzione.





## 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 DEI PRIMI TRE ANNI DI 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.

Con la presente s'illustra l'andamento di primi 4 anni di collaborazione.

Nel periodo luglio 2013 (data di avvio della Convenzione) - dicembre 2017, sono pervenuti al Laboratorio Centrale della Fondazione ed inviati all'U.O. di Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, un totale di **4641** esami (nella **Fig. 11** si riportano gli esami per anno di Convenzione) di cui **3032** (65%) prescritti da medici operanti in reparti di Fondazione, **1129** (25%) in ambulatori specialistici di Fondazione e **480** (10%) in ambulatori esterni. La **Fig. 12** riporta il numero degli esami eseguiti in convenzione distinti per tipologia, mentre le **Fig. 13 e 14** descrivono, rispettivamente, le analisi farmacogenetiche richieste e gli esami farmacocinetici più prescritti.

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”. Più recentemente 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.

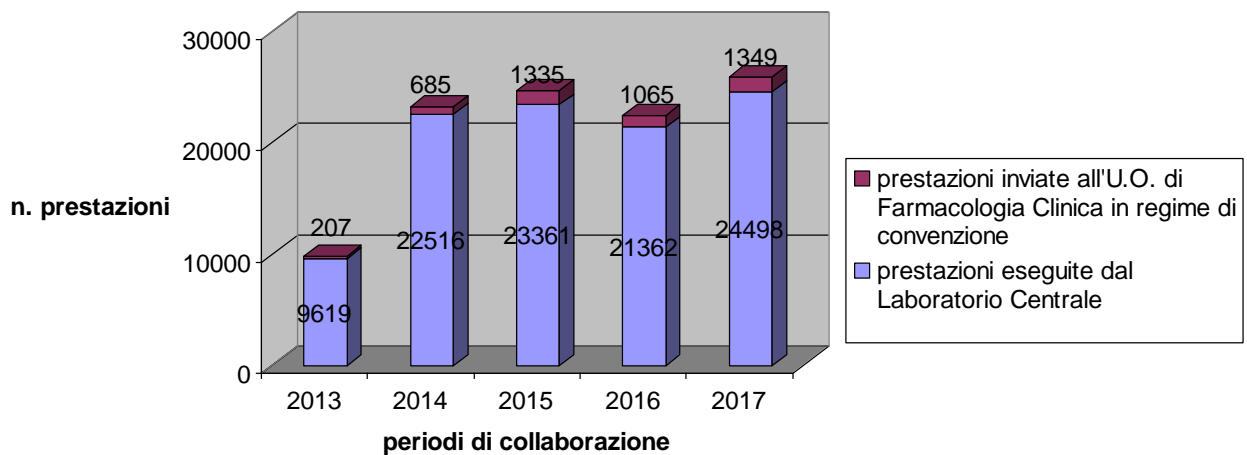
Il Servizio di Farmacologia Clinica inoltre collabora alla notifica nel sistema europeo **EudraVigilance** dei sospetti di reazioni avverse serie inattese che insorgono nel corso di sperimentazioni cliniche no-profit di cui la Fondazione è promotrice.

Infine, si riportano di seguito le pubblicazioni frutto della collaborazione tra Fondazione e l'U.O. di Farmacologia Clinica dell'ASST Fatebenefratelli Sacco-Polo Universitario:

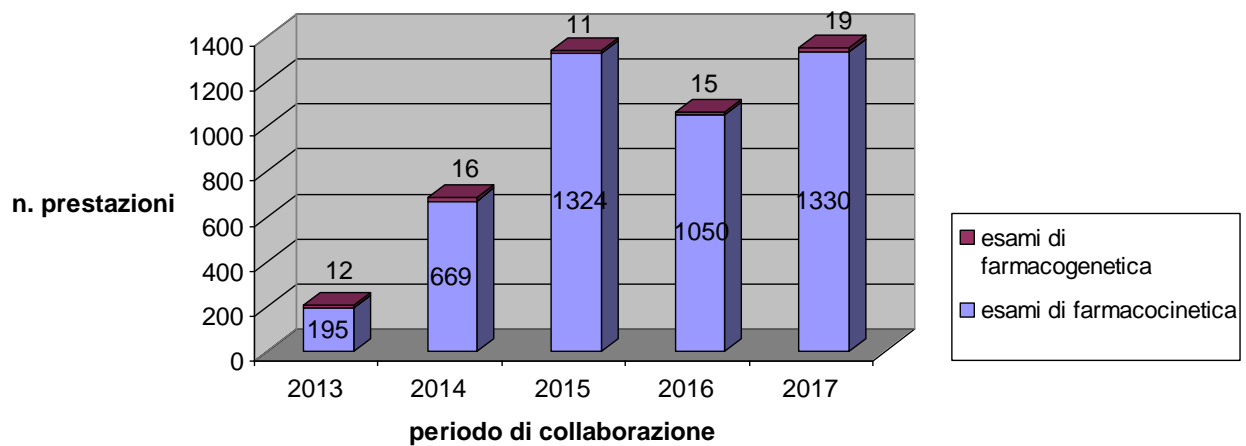
- Cappellari AM *et al.* Ther Drug Monit. 2015 Jun;37(3):285-7.
- Rovera C *et al.* Hum Psychopharmacol. 2016 Sep;31(5):349-55.
- Antoniazzi S *et al.* J Clin Pharm Ther. 2016 Oct 31.
- Antoniazzi S *et al.* Eur J Intern Med. 2015 Nov;26(9):e52-3.



**Fig.11. Prestazioni pervenute al Laboratorio Centrale**



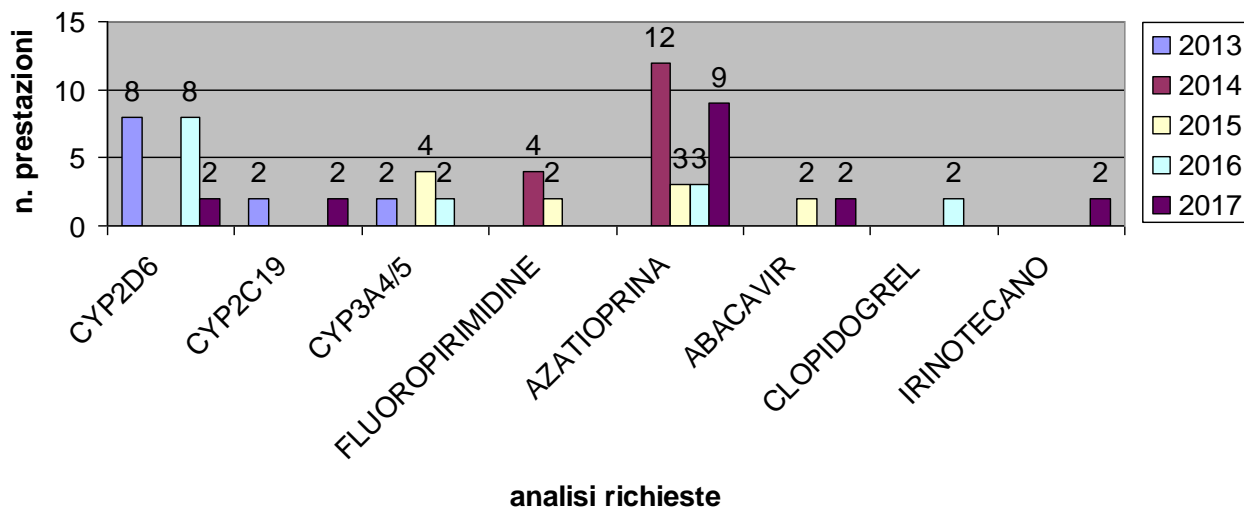
**Fig.12. Prestazioni eseguite dall'U.O. di Farmacologia Clinica**



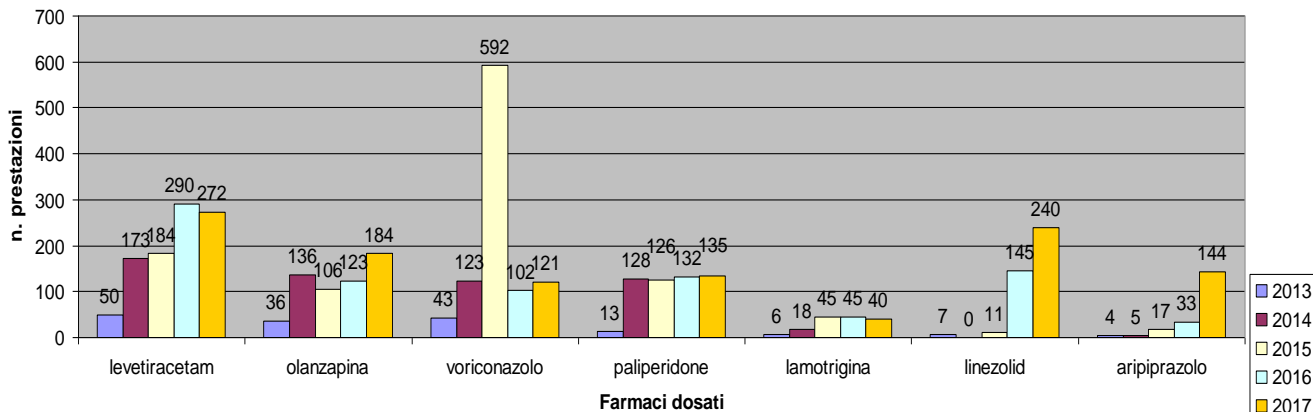




**Fig.13. Prestazioni farmacogenetiche richieste in convenzione**



**Fig.14. Prestazioni farmacocinetiche più richieste in convenzione**



IL DIRETTORE SCIENTIFICO  
(Prof. Silvano Bosari)

*Silvano Bosari*



Questo rapporto annuale è stato prodotto in collaborazione con le seguenti sezioni della Direzione Scientifica:

- **Ufficio Segreteria e Comitato Tecnico Scientifico:** Silvia Panico, Giovanna Spinelli, Silvia Terrusa
- **UOS Grants Office:** Laura Berlingeri, Gennaro Domenico Colella, Manuela Martorana, Annalisa Mossetti, Anna Oddera, Emanuela Russo, Carlo Vandelli
- **UOS Technology Transfer:** Alessandro Cervi, Laura Spinardi
- **Segreteria Comitato di Etica: Sperimentazioni Cliniche e Comitato di Etica:** Giovanna Bollini, Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Stefania Langhi, Federica Massacesi, Maddalena Patti
- **UOS Clinical Trial Center:** Giuliana Fusetti, Andrea Yuri Manenti, Anna Molinari, Luca Sollazz.
- **U.O.S. Formazione e Aggiornamento:** Francesco Cotroneo, Fiorella Elisei, Tiziana Pacciolla, Caterina Puricelli, Marco Daniele Segala.
- **U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca:** Monica Miozzo
- **Biblioteca Scientifica - Analisi della Produttività Scientifica:** Simona Anzovino, Filippo Signoroni, Stefano Stabene.

Si ringraziano inoltre: **Maria Domenica Cappellini** per il contributo relativo al "**Nucleo Malattie Rare**"; **Stefania Antoniazzi e Emilio Clementi** per il contributo relativo alla "**Convenzione tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e la U.O. di Farmacologia Clinica dell'A.O. Luigi Sacco: analisi dei primi tre anni di attività**".

