



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Prot. n. 23436-I del 6.7.2020

RELAZIONE SULL' ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

ANNO 2019

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 - CF e P.I. 04724150968



Polo di ricerca, cura
e formazione universitaria



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



INDICE

▪ Ricerca Corrente	pag. 3
▪ Reti Programmatiche degli IRCCS	pag. 3
▪ 5 x 1000 anno 2017	pag. 5
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 6
▪ U.O.S. Grants Office	pag. 7
<i>Progetti Regionali</i>	<i>pag. 10</i>
<i>Progetti Nazionali</i>	<i>pag. 11</i>
<i>Progetti Europei e Internazionali</i>	<i>pag. 12</i>
<i>Finanziamenti nazionali</i>	<i>pag. 14</i>
<i>Finanziamenti internazionali e altri Enti</i>	<i>pag. 14</i>
▪ Comitato di Etica e Sperimentazioni Cliniche	pag. 15
▪ U.O.S. Clinical Trial Center	pag. 27
▪ U.O.S. Technology Transfer	pag. 34
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 37
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 37</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 40</i>
▪ U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca	pag. 43
▪ Ringraziamenti	pag. 44



RICERCA CORRENTE La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le UU.OO. della Fondazione (€ 5.000.000), a fronte del finanziamento totale ottenuto dal Ministero della Salute di € **7.523.521,56** 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.

La Direzione Scientifica, oltre a coadiuvare come di consueto i ricercatori nella gestione di ogni tipologia di finanziamento (acquisti per reagenti, altre spese di funzionamento, missioni, etc.) secondo i regolamenti interni vigenti hanno inoltre complessivamente istituito (entro il 1.12.2018) / prorogato / assegnato nell'anno 2019 **n. 103** incarichi di collaborazioni coordinata e continuativa e **n. 206** borse di studio

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**, alla **Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione** ed alla **Rete Nazionale di Ricerca sull'Invecchiamento e la Longevità Attiva – ITALIA LONGEVA**".

Nell'ambito dei fondi di Ricerca Corrente 2019 destinato alle reti collaborative tematiche tra gli IRCCS, il finanziamento attribuito alla nostra Fondazione è stato pari ad € **384.107,28**, distribuito come di seguito indicato:



RETE CARDIOVASCOLARE:

Strategie di prevenzione primaria cardiovascolare nella popolazione italiana (CV PREVITAL)

Centro Coordinatore: IRCCS centro Cardiologico Monzino – P.I. Prof.ssa Elena Tremoli

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Dr. Daniele Prati

Importo: **€ 170.000,00**

Precoce identificazione di cardiotoxicità in corso di chemioterapia mediante calcolo del volume extracellulare (ECV) ottenuto da esame TAC (CARDITOX-CT STUDY)

Centro Coordinatore: IRCCS centro Cardiologico Monzino – P.I. Gianluca Pontone

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Francesco Blasi

Importo: **€ 35.000,00**

RETE NEUROSCIENZE E DELLA RIABILITAZIONE:

SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI DI DIAGNOSTICA AVANZATA E DI TELENEURORIABILITAZIONE NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE – FASE IV

Sottoprogetto 2: Sviluppo ed armonizzazione delle procedure operative standard (SOPs) per l'accesso alla condivisione di dati all'interno della piattaforma di genomica della Rete IRCCS delle Neuroscienze

Centro Coordinatore: Fondazione IRCCS Santa Lucia – P.I. Prof. Carlo Caltagirone

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

Importo: **€ 9.000,00**

Sottoprogetto 3: Caratterizzazione clinica e molecolare e correlazioni genotipo-fenotipo di pazienti affetti da malattia di Parkinson: sviluppo di protocolli innovativi (PARKNET) – Fase II

Centro Coordinatore: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – P.I. Prof. Pietro Cortelli

Responsabili scientifici per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Dr. Alessio Di Fonzo / Dr. Mario Rango

Importo: **€ 32.000,00**

Sottoprogetto 4: Approcci innovativi per l'identificazione e la validazione di biomarcatori nell'ambito delle malattie neurodegenerative

Centro Coordinatore: IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" – P.I. Prof. Gianluigi Forloni

Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Dott.ssa Daniela Galimberti

Importo: **€ 51.000,00**



Sottoprogetto 5: Ottimizzazione e condivisione operativa di procedure e protocolli di laboratorio in neuroimmunologia

Centri Coordinatori: IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Mondino / IRCCS Ospedale San Raffaele – P.I. Prof. Diego Franciotta

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

Importo: **€ 14.000,00**

Sottoprogetto 7: Armonizzazione e aggiornamento delle procedure di valutazione cognitiva / comportamentale in neurologia

Centro Coordinatore: IRCCS Istituto Neurologico Nazionale – P.I. Prof. Stefano Francesco Cappa

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

Importo: **€ 10.000,00**

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

Implementazione della RoadMap nella ricerca sull'Aging – (IRMA)

Centro Coordinatore: IRCCS Istituto Nazionale di Riposo e Cura per gli Anziani – Prof.ssa Fabrizia Lattanzio

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

Importo: **€ 63.107,28**

5 x 1000 ANNO 2017

L'intero importo introitato dalla Fondazione relativo al 5 x 1000 anno 2017 (**€ 247.407,27**, di cui € 209.936,63 derivanti dalle preferenze espresse nel campo *ricerca sanitaria* e € 37.407,64 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 2017 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Costituzione di una biobanca di campioni biologici di pazienti affetti da COVID-19 ACRONIMO: COVID-19 BIOBANK (Resp. Scientifico: Luca Vittorio Valenti)	€ 104.968,31	01.07.2020	31.12.2021



TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 2017 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Inflammation, coagulation and the immune system ACRONIMO: INCISE (Resp. Scientifico: Roberta Gualtierotti)	€ 104.968,31	01.06.2020	31.05.2022
(5 x 1000 anno 2017 - MIUR) Sieroconversione anticorpale da sars-cov 2 nel primo trimestre di gravidanza e correlazione con l'esito ostetrico e perinatale (Resp. Scientifico: Nicola Persico)	€ 37.470,64	01.05.2020	31.05.2021

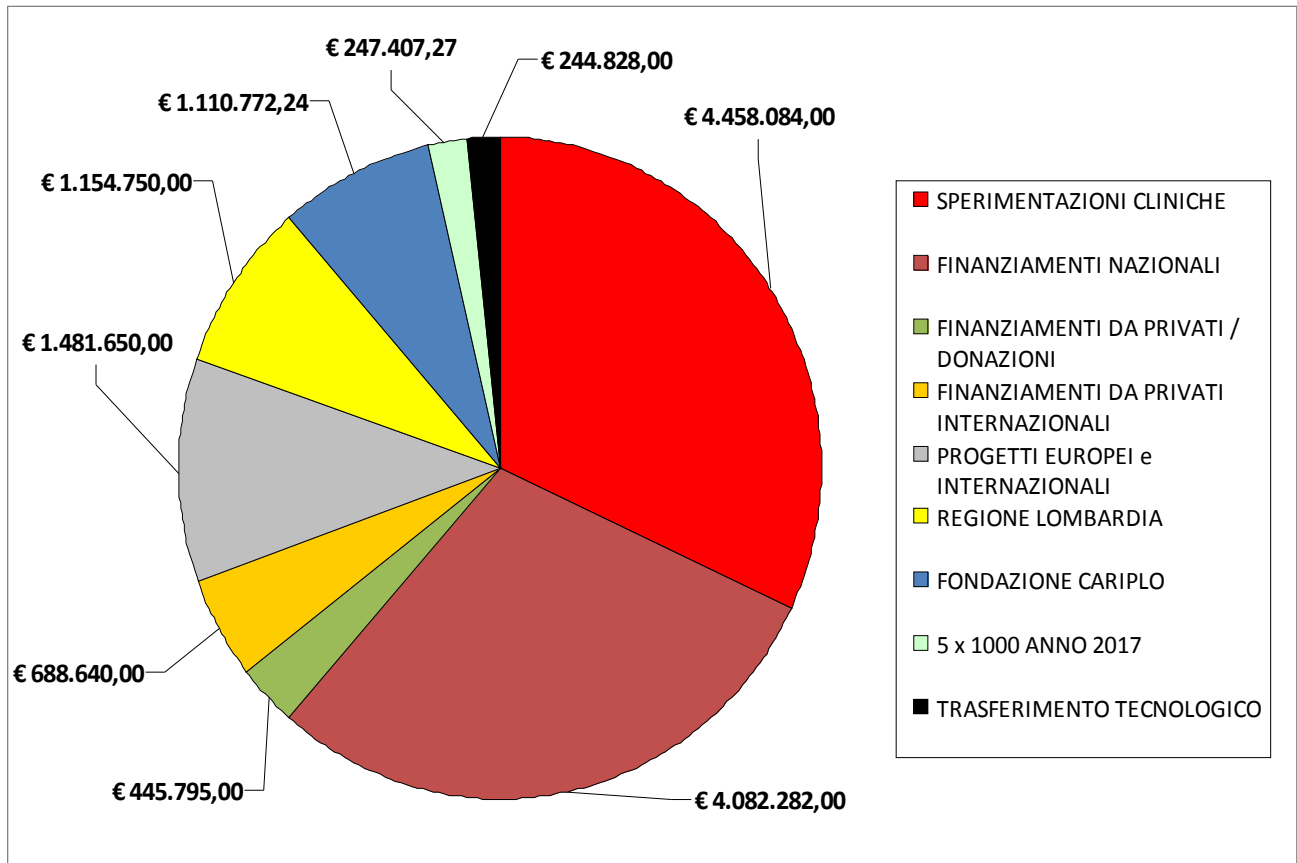
Altri fondi di ricerca. Il totale dei finanziamenti acquisiti dai ricercatori della Fondazione extra ricerca Corrente nell'anno 2019 è stato pari a € **13.914.208.51 (Fig. 1)**.

FINANZIAMENTI EXTRA RICERCA CORRENTE	2019
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	4.458.084,00
FINANZIAMENTI NAZIONALI	4.082.282,00
FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI	445.795,00
FINANZIAMENTI DA PRIVATI INTERNAZIONALI	688.640,00
PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	1.481.650,00
REGIONE LOMBARDIA	1.154.750,00
FONDAZIONE CARIPLO	1.110.772,24
5 x 1000 ANNO 2017	247.407,27
TRASFERIMENTO TECNOLOGICO	244.828,00
TOTALE COMPLESSIVO	13.914.208,51



DISTRIBUZIONE FONDI EXTRA R.C. 2019

Fig. 1



U.O.S. GRANTS OFFICE

Durante il corso del 2019 la UOS Grants Office (GO) ha fornito servizio di supporto ai ricercatori per la presentazione delle proprie proposte progettuali, garantendo assistenza alla preparazione delle richieste di finanziamento, coerentemente ai contenuti, alla compilazione della modulistica, alla corretta applicazione dei regolamenti e dei requisiti, assicurando 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:



PROGETTI DI RICERCA PRESENTATI SIA COME CAPOFILO CHE COME PARTNER	
BANDO	# PROGETTI PRESENTATI
ERANET – European Research Area NET	14
Cariplo Giovani Ricercatori 2019	10
Cariplo Senior 2019	9
HUB Regione Lombardia	5
Telethon	8
AIRC – Associazione Italiana Ricerca sul Cancro	4
Roche	1
Bando interno Direzione Scientifica	18
NIH – National Institutes of Health	1
H2020 – Programma Horizon 2020	3
Swiss Dravet Syndrome Association	1
Ministero della Salute – ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder	1
Italia-Cina	1
Cure SMA – Spinal Muscular Atrophy	1
AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco	4
Gilead Fellowship	2
BRIC – Bando Ricerche in Collaborazione	2
FISR – Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca	2
FRRB GR – Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica – Giovani Ricercatori	20
ARISLA – Fondazione Italiana di Ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica	1
FFC Onlus – Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica	1
Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata 2019	24 + 11
Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori 2019	28 + 24
TOTALE	200

Al termine del 2018, la Direzione Scientifica ha pubblicato un bando interno finanziato dalla Fondazione Patrimonio Ca' Granda, la cui valutazione si è svolta a cura di valutatori internazionali della Fondazione Cariplo: oltre all'assistenza alla progettazione, il GO ha gestito il ricevimento delle **18** applications, la verifica dei requisiti formali delle proposte e le trattative con la Fondazione Cariplo, che ha portato alla firma di un accordo e l'invio dei progetti per la fase di valutazione. I



progetti, valutati dal pool di revisori esterni hanno portato al finanziamento di 4 progetti per un totale di **€ 1.200.000,00** con una rimodulazione del budget dei due progetti al 3° e 4° posto in graduatoria.

Il 2019 ha visto anche la chiusura o la scadenza intermedia di numerosi progetti di ricerca per i quali sono state preparate le rendicontazioni economiche, tutte di tipo analitico, da inviare ai vari enti finanziatori, secondo le regole specifiche del caso. Il processo di rendicontazione economica presuppone un'analisi comparativa dei dati scaricati dai sistemi Oracle e DIRE ed il coordinamento con l'UOC Gestione Economico Finanziaria per la verifica dei costi, il recupero delle fatture e dei mandati di pagamento, il recupero dei contratti del personale ed il recupero spese missioni. Nella maggior parte dei casi, oltre alla versione cartacea, i rendiconti sono stati inseriti nelle apposite sezioni dei Portali degli Enti Finanziatori. Il GO agisce come principale interlocutore amministrativo per gli Enti Finanziatori.

RENDICONTI ECONOMICI ANALITICI		
SCHEMA	ENTE FINANZIATORE	# PROGETTI
Ricerca Finalizzata 2011	Ministero della Salute / Regione Lombardia	14
Ricerca Indipendente 2012	Regione Lombardia	2
Bando Linea R&S Aggregazioni	Regione Lombardia	1
IMI – Innovative Medicines Initiative	Commissione Europea	2*
H2020	Commissione Europea	4*
Bando AIFA 2016	AIFA	1
Progetti di Rete (edizione I)	Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica	2
Bando BML	Banca del Monte di Lombardia	1
JPND – EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research	Ministero della Salute	1
Eranet Neuron	Ministero della Salute	1
My First AIRC	AIRC	1
Investigator Grant	AIRC	1
TOTALE		31



(*) I progetti europei prevedono l'obbligo di revisione delle spese da parte di auditors esterni (Ria Grant Thornton Spa) e la relativa emissione di una Certificazione dei Costi (Certificate of Financial Statement - CFS). Il GO ha supportato i revisori durante i numerosi sopralluoghi per il controllo dei documenti e risposto ai chiarimenti sollevati.

L'attività di monitoraggio dei progetti in corso ha comportato l'organizzazione di riunioni di verifica e/o aggiornamento con i vari PI e la partecipazione a kick-off meeting o annual meeting di progetto con un ruolo attivo nella risoluzione di problematiche emerse, attraverso azioni di mediazione ed interventi con gli enti finanziatori.

I rapporti con gli Enti finanziatori includono anche la fase di formalizzazione dei contratti relativi ai progetti finanziati e la negoziazione dei termini e delle condizioni. In caso di progetti multicentrici, il GO rappresenta il principale contatto amministrativo con gli enti partner con cui gestisce la stesura di protocolli d'intesa e di accordi interistituzionali. Nel 2019, è proseguita la consueta collaborazione con le strutture amministrative interne per fornire il necessario supporto alla 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. Inoltre nel 2019 il GO ha continuato a collaborare attivamente all'aggiornamento dei dati nel sistema di registrazione contabile Oracle in collaborazione con l'UOC Economico Finanziaria.

Ormai da qualche anno, il GO ha anche il compito di rappresentare la nostra Fondazione presso la Rete Nazionale degli IRCCS presso il Ministero della Salute.

PROGETTI REGIONALI

Nel 2018 la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB) aveva pubblicato il "Bando Progetti di Rete II edizione". Il nostro Istituto aveva presentato 10 progetti (1 capofila / 8 partner / 1 subcontractor) e nel 2019 abbiamo avuto notifica del finanziamento di 2 proposte: "A network for cell and gene therapies for devastating diseases (PLAGENCELL)" della dr.ssa Lorenza Lazzari (UOC Centro Trasfusionale) per € **570.000,00** e "An integrated omics approach for patients with rare neurological disorders: towards personalized clinical care and trial readiness" della dr.ssa Stefania Corti (UOC Neurologia) per € **437.750,00**.



Nel 2018 Regione Lombardia aveva pubblicato il bando Socio Sanitario. Su 5 progetti presentati (1 capofila / 5 partner) ne sono stati finanziati 4, tutti vedono le nostre UO nel ruolo di partner : “I controlli periodici (follow-up) dopo la diagnosi e le terapie in pazienti liberi da malattia e asintomatici: verso una personalizzazione delle strategie di follow-up” del prof. Silvano Bosari (UOC Direzione Scientifica) per € **70.000,00** “CAMPER Milano- Centro Antitubercolare Mobile per Milano” del prof. Andrea Gori (UOC Malattie Infettive) per € **12.000,00**, “Studio prospettico multicentrico costo-efficacia del sequenziamento dell'intero esoma (WES) come primo test genetico in pazienti pediatrici con sospetta malattia genetica” della dr.ssa Maria Francesca Bedeschi € **5.000,00**, “Un percorso in rete: le malattie metaboliche dallo screening neonatale esteso (SNE) alla transizione all'età adulta (METAREL)” della dr.ssa Francesca Menni (UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura) per € **60.000,00**.

PROGETTI NAZIONALI

I risultati del bando di Ricerca Finalizzata 2018, hanno portato nel corso del 2019 al convenzionamento di 9 progetti come capofila (n. 2 RF Theory Enhancing, n. 1 GR Change Promoting, n. 4 GR Theory Enhancing e 2 Progetti di Rete Change Promoting) con un finanziamento totale assegnato alla nostra Fondazione di € **3.664.682,00** (€ 4.094.047,00 comprensivo delle quote delle UUOO collaboranti). I progetti risultati assegnatari di finanziamento, in realtà erano 10 ma una GR PI si è trasferita in un'altra azienda ospedaliera. Come già indicato nella precedente Relazione, 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), da cui va però scorporato il mancato convenzionamento della GR dimissionaria. A livello nazionale la nostra Fondazione come capofila si è posizionata ancora al 4° posto.

Sul versante della nostra partecipazione come UO collaborante, sono stati finanziati 3 progetti, 2 dei quali sono tuttora in fase di contrattualizzazione, il cui finanziamento totale (€ 560.000,00) verrà contabilizzato nel 2020.



Durante il 2019 il Ministero della Salute ha inoltre aperto il Bando di Ricerca Finalizzata 2019, che ha visto il GO impegnato nel supporto della presentazione di 53 progetti come capofila e 35 come partner, attività che si è poi tradotta in 52 progetti certificati per conto della nostra Fondazione come Destinatario Istituzionale. Siamo tuttora in attesa degli esiti della graduatoria definitiva di questo Bando da parte del Ministero della Salute.

Inoltre, il progetto della dr.ssa Antonella Costantino (UONPIA) “Percorsi di cura per adolescenti con acuzie o preacuzie psichiatrica e ADHD (disturbo da deficit di attenzione e iperattività)” presentato all’inizio dell’anno in risposta ad una manifestazione di interesse del Ministero della Salute, ha ricevuto un finanziamento di **€ 150.000,00**. Sempre la dr.ssa Costantino ha visto finanziati due altri suoi progetti, il primo tramite la Regione Emilia Romagna per **€ 180.000,00** ed il secondo tramite l’Istituto Superiore di Sanità per **€ 47.600,00**.

L’UOC Medicina del Lavoro ha ottenuto un finanziamento di **€ 40.000,00** per la sua collaborazione al progetto “Individuazione e formazione alla valutazione del rischio e di soluzioni tecniche per la riduzione del rischio nelle attività di assistenza domiciliare” finanziato dalla Regione Emilia Romagna.

Sul versante AIFA, 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

A livello europeo, il GO ha lavorato come sempre per invitare i ricercatori a partecipare ai 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. Gli sforzi non sono stati inutili: la nostra Fondazione è stata assegnataria di **€ 250.000,00** per il progetto H2020 “Immune profiling to guide host-directed interventions to cure



HBV infections (IP-cure-B)” a cui il dr. Pietro Lampertico (UOC Gasteoenterologia) ha partecipato come UO partner e di **€ 815.450,00** per il progetto IMI “Identification of the Molecular Mechanisms of nonresponse to Treatments, Relapses and Remission in Autoimmune, Inflammatory, and Allergic Conditions (3TR)” a cui il dr. Lorenzo Beretta (UOC Medicina Generale, Immunologia e Allergologia) ha partecipato sempre come UO partner.

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. L’accordo preso con l’Università degli Studi di Milano è che, laddove il progetto di ricerca presentato con l’afferenza universitaria preveda l’utilizzo dei pazienti, la nostra Fondazione partecipa al progetto in qualità di terza parte. E’ questo il caso del progetto europeo H2020 “Optimizing response to Li treatment through personalized evaluation of individuals with bipolar I disorder: the R-LINK initiative (R-LINK)”, a cui partecipa l’UOC di Neuroradiologia del Prof. Fabio Triulzi per **€ 16.200,00** ed il caso del progetto europeo H2020 “Smart Big Data Platform to Offer Evidence-based Personalised Support for Healthy and Independent Living at Home (SMARTBEAR)” del Prof. Matteo Cesari (UOC Geriatria) **€ 150.000,00**.

Anche su sollecito del Ministero della Salute, il GO si è speso 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. La nostra Fondazione ha presentato in totale 14 progetti sparsi tra i diversi bandi e con diversi ruoli (capofila o partner). Il progetto ERAPERMED della prof.ssa Stefania Corti (UOC) Neurologia “3DChimaericCNS: High-Throughput, High-Content Screening of pre-clinical humanized 3D models for innovative studies, outcome prediction and therapy discovery in neurodegenerative diseases” ha ricevuto un finanziamento di **€ 250.000,00**. Inoltre il dr. Sergio Barbieri è stato inviato a partecipare ad un progetto AAL che sappiamo finanziato e che verrà finalizzato e contabilizzato nel 2020.



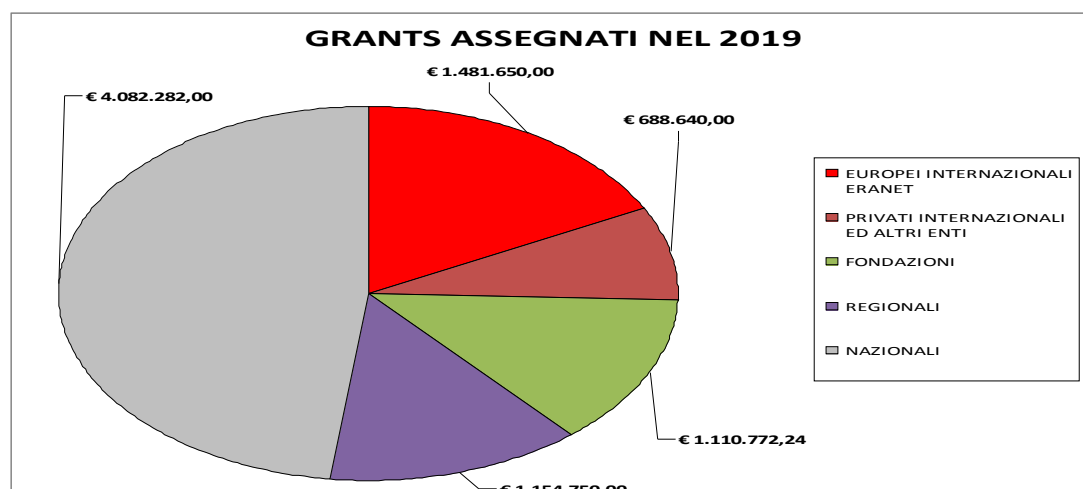
FINANZIAMENTI NAZIONALI

Nel 2019, su 19 progetti presentati ai vari bandi della Fondazione Cariplo, sia come capofila che come partner, ben 7 progetti vedono premiato il loro valore (2 GR + 5 senior) con un success rate del 37% e per un totale di € **1.003.325,00** (€ 1.536.806,00 comprensivo delle quote delle UUOO collaboranti). Tutti i progetti partiranno nel 2020. Sono stati formalizzati e intrapresi 2 progetti finanziati da bandi della Fondazione Cariplo che differiscono dai classici schemi di Ricerca Biomedica, il progetto "GiocAbile" del dr. Odoardo Picciolini, nell'ambito della Pediatria, per € **22.447,24** ed il progetto "CANSFORITALY" della dr.ssa Antonella Costantino, nell'ambito della Neuropsichiatria Infantile, per € **85.000,00**

FINANZIAMENTI 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 Charities e altri enti privati internazionali (bandi Fisher & Paykel Helathcare / Medical BV / European Thyroid Association / Novo Nordisk Foundation / Elly Lilly, AstraZeneca) per un totale di € **688.640,00**. Nella Fig. 2, qui di seguito il grafico della distribuzione dei grants 2019:

FIG. 2





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 2020 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.

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.

COMITATO DI ETICA E SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Il Comitato Etico Milano Area 2, costituito con atto formale il 14 Marzo 2017, è competente per gli studi clinici che si svolgono presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (di seguito anche Fondazione), struttura che ha il ruolo di "referente"; e presso le strutture "afferenti" ASST Gaetano Pini/CTO, l'AREU (Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia), l'ATS Città Metropolitana di Milano. Sono ricompresi negli studi dell'ATS Città Metropolitana di Milano sia quelli propriamente ATS (medicina generale e pediatria di libera scelta), sia quelli da condurre presso case di cura private e/o ambulatori medici specialistici afferenti alla medesima.



Nel corso del 2019 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 2019, 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 notevolmente incrementata nel suo totale.

L'interazione e la ripartizione delle attività tra la Segreteria Tecnico-Scientifica e Amministrativa del Comitato Etico Milano Area 2 (di seguito "Segreteria") e l'UOS Clinical Trial Center (di seguito "CTC") entrambi con personale specializzato dedicato, ha permesso di migliorare il servizio reso in relazione alla valutazione e controllo delle varie tipologie di studi.

La 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 si occupa anche della negoziazione dei contratti/addendum ai contratti per gli studi profit e non profit che si svolgono presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, e dei relativi decreti autorizzativi del Direttore Generale.

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.

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 2019 sono diventate 9 le UU.OO. della Fondazione che hanno completato l'iter per l'accREDITAMENTO agli studi di Fase I e per altre 3 l'iter è in corso.

E' stata, inoltre, completata la procedura di autorizzazione congiunta di impianto/impiego per 5 studi con MOGM di classe di rischio I.

Nove sono i padiglioni della Fondazione autorizzati per la conduzione di studi con MOGM con classe di rischio di livello II.

Infine, con Determina n. 668/2019, è stato costituito il Comitato di Biosicurezza (IBC) interno alla Fondazione 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 agli studi clinici propri della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, nell'anno 2019 questi hanno prodotto un valorizzato totale di € **4.458.084,00.**



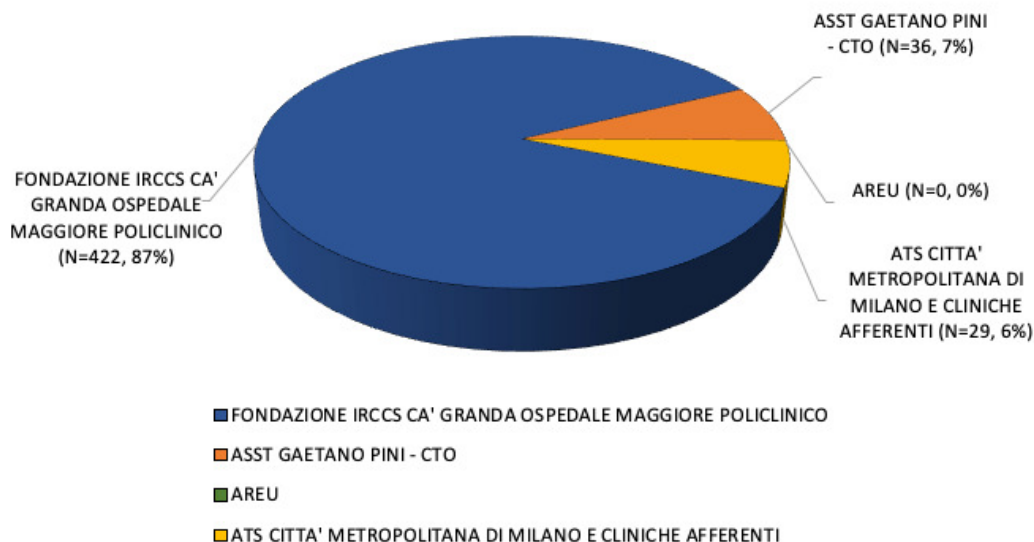
Tale ammontare è composto da € **3.367.336,34** per le attività legate agli studi clinici condotti presso la Fondazione e da € **1.057.448,00** per le richieste di parere per studi ed emendamenti del Comitato Etico Milano Area 2, al netto delle quote ripartite agli Istituti esterni che afferiscono al Comitato sulla base degli accordi in essere (per un totale di € **33.300,00**).

La **Fig. 3** 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. 3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2019 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2

Studi valutati dall'1/01/2019 al 31/12/2019	N.
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	422
ASST Gaetano Pini/CTO	36
AREU	0
ATS Città Metropolitana di Milano (e cliniche afferenti)	29
TOTALE	487

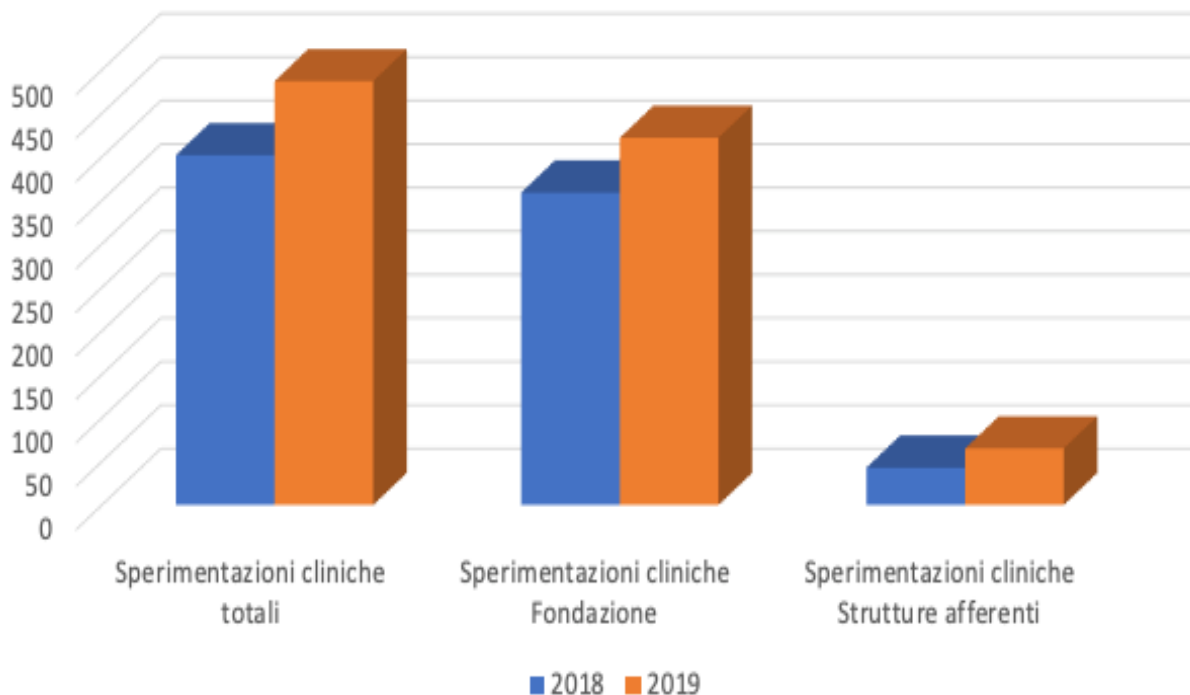
**SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2019 DAL
COMITATO ETICO MILANO AREA 2**





La **Fig. 4** mostra il confronto tra il numero totale delle sperimentazioni valutate nel 2018 rispetto al 2019 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 (487 valutazioni nel 2019 rispetto a 402 nel 2018), le valutazioni per le UU.OO. della Fondazione sono in costante aumento, come si potrà vedere nel dettaglio successivo. Anche le valutazioni per le strutture esterne afferenti al Comitato Etico Milano Area 2 sono aumentate, 65 nel 2019 rispetto a 43 nel 2018.

FIG. 4
SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE DAL COMITATO ETICO
MILANO AREA 2 - 2018 vs 2019



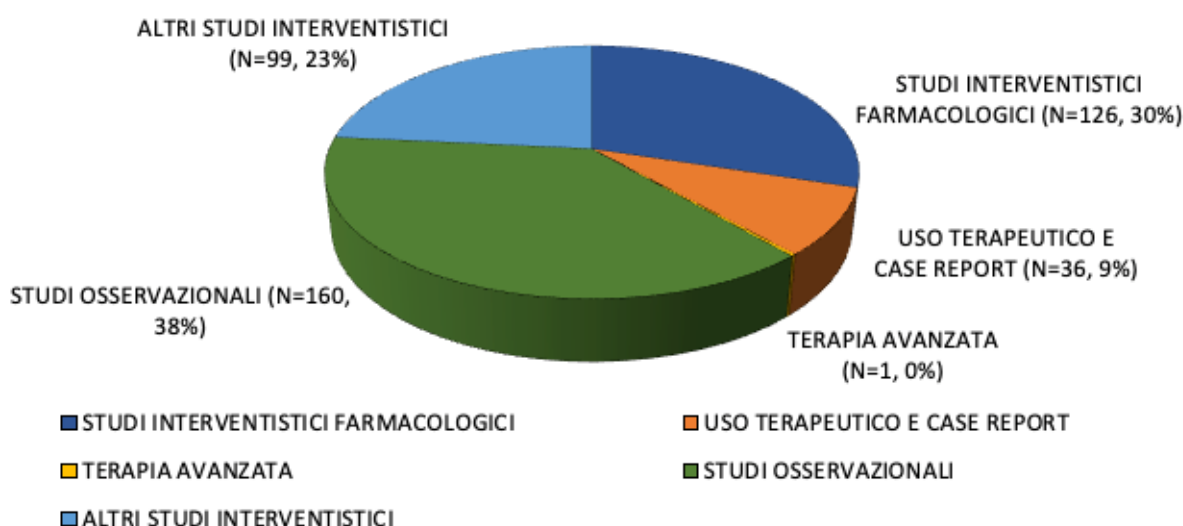


La Fig. 5 indica la ripartizione degli studi monocentrici/multicentrici valutati per la Fondazione e suddivisi per tipologia.

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

Studi valutati dall'1/01/2019 al 31/12/2019	N.
Studi Interventistici Farmacologici	126
Uso Terapeutico	36
Terapia avanzata	1
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	160
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	99
TOTALE	422

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2019



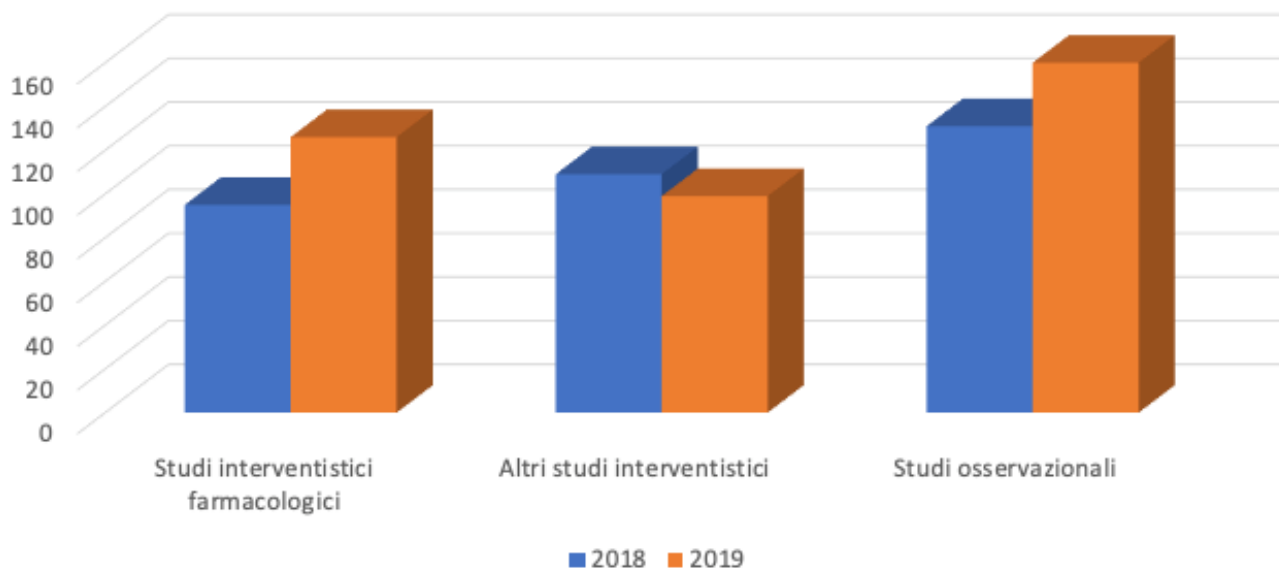


Rispetto allo scorso anno, il trend di studi sottomessi a valutazione risulta essere in aumento (422 studi totali nel 2019 rispetto ai 359 nel 2018).

Nel 2019 vi è stato un incremento degli studi interventistici farmacologici rispetto al 2018 (da 95 a 126). Sono, inoltre, aumentati gli studi osservazionali (da 131 a 160) mentre gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi sono lievemente diminuiti (da 109 a 99) (**Fig. 6**). Le richieste di uso terapeutico sono aumentate da 24 a 36 e vi è stata anche una richiesta di terapia avanzata.

FIG. 6

CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE - 2018 vs 2019



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.



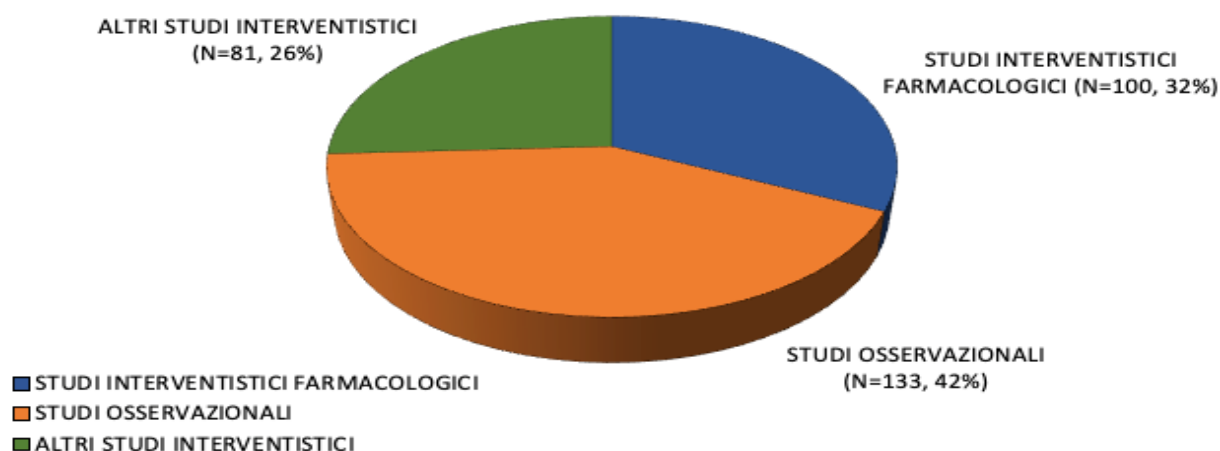
La **Fig. 7** indica la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia determinati per la Fondazione, nel corso del 2019. Tale dato include anche una percentuale di studi valutati nel corso del biennio 2016-2017-2018 e deliberati nel 2019.

E' riscontrabile un aumento del numero globale di studi determinati nel 2019 rispetto a quelli determinati nel 2018 e ciò nonostante l'iter procedurale sia stato modificato dalla Direzione Amministrativa aggiungendo ulteriori passaggi al percorso già in essere.

TABELLA E FIG. 7 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DETERMINATE NEL 2019

Aggiornamento determine con attivazione studi entro 31/12/2019	N.
Studi Interventistici Farmacologici	100
Uso Terapeutico	NA
Terapia avanzata	NA
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	133
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	81
TOTALE	314

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DETERMINATE NEL 2019





Il numero di studi attivati nel corso del 2019 (314) contiene 1 studio valutato nel 2016, 1 nel 2017, e 53 nel 2018, 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.

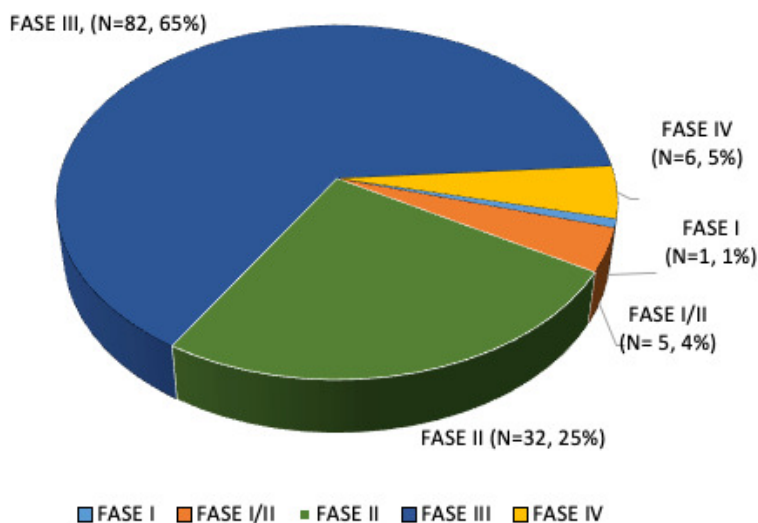


La **Fig. 8** indica le diverse fasi degli studi farmacologici valutati nel 2019.

TABELLA E FIG. 8 – STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2019

Studi valutati entro il 31/12/2019	N.
Fase I	1
Fase I/II	5
Fase II	32
Fase III	82
Fase IV	6
TOTALE	126

STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2019



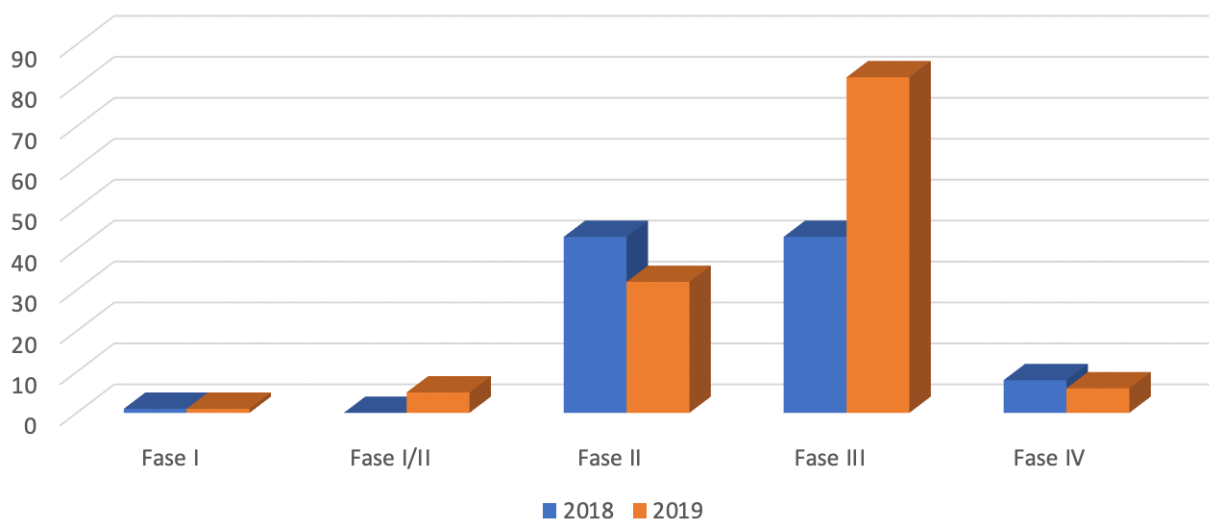
Rispetto allo scorso anno (**Fig. 9**) il numero complessivo degli studi valutati di tutte le fasi è lievemente aumentato (da 95 a 126), questo anche grazie ad una più funzionale riorganizzazione



interna delle attività e ad una maggiore disponibilità di servizi. L'analisi per fasi, rispetto al 2018 evidenzia il ritorno in Fondazione degli studi di fase I e I/II (da 1 a 6), 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 diminuiti da 43 a 32. Gli studi di fase III sono aumentati (da 43 a 82), mentre gli studi di fase IV, sono lievemente diminuiti (da 8 a 6).

FIG. 9

CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE - 2018 vs 2019



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.

U.O.S. CLINICAL TRIAL CENTER

Il 2019 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. L'esecuzione di alcune di queste attività prevede tempistiche più lunghe di altre e quindi non tutti i servizi sono al momento attivi.

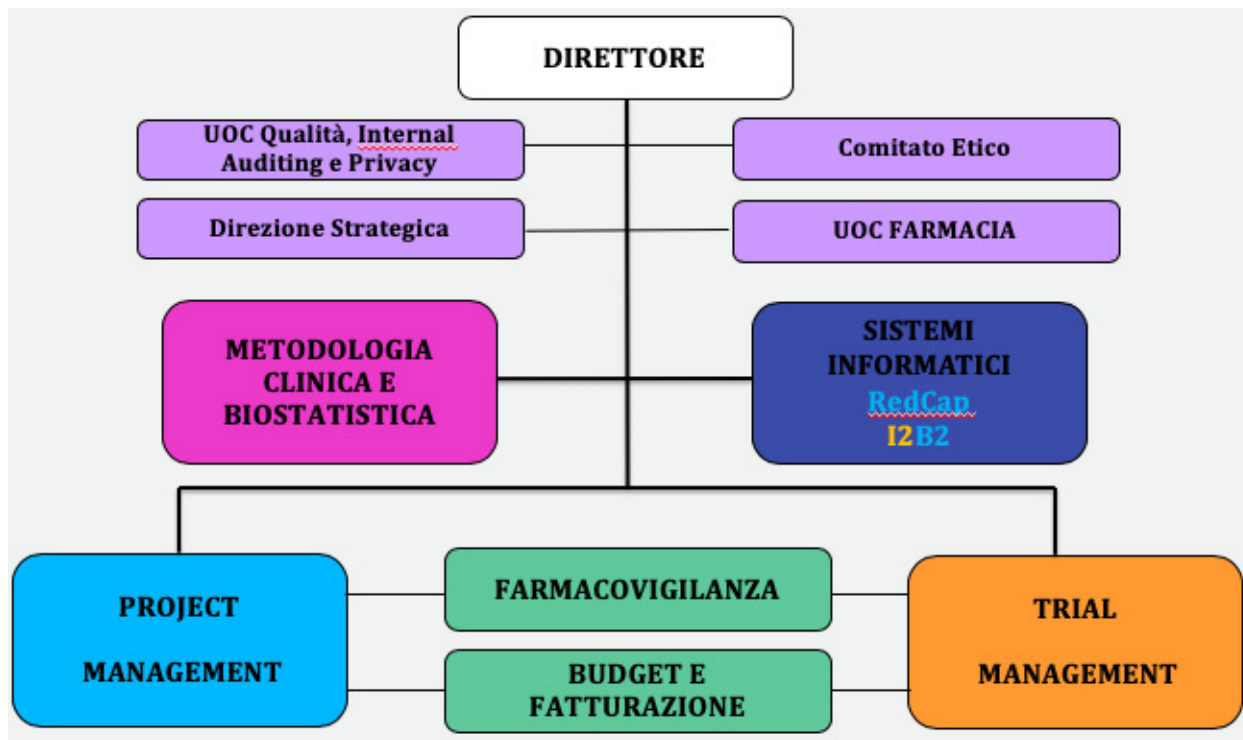
A settembre 2019 è stato attivato presso il CTC il servizio di Metodologia Clinica e Biotattistica a supporto degli sperimentatori della Fondazione per fornire loro un aiuto professionale nell'inquadramento della tipologia degli studi proposti, nella corretta definizione degli obiettivi e degli endpoints, nell'analisi statistica e giustificazione del campione, ma anche per la parte "a valle" degli studi, con l'analisi dei dati finali necessari per finalizzare le eventuali pubblicazioni.

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 (Fig. 10):

FIG. 10



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 attivazione degli studi profit e nella conduzione e gestione delle sperimentazioni cliniche in accordo alla normativa e alle linee guida applicabili.

Nello specifico le attività già implementate sono:

- valutazione della fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio profit – per un totale di 122 budgets valorizzati e negoziati con lo sponsor.
- rendicontazione, fatturazione e assegnazione delle risorse e dei compensi collegati
- gestione dei finanziamenti



- revisione degli aspetti contrattuali legati alla fornitura dei farmaci, al comodato d'uso e al corrispettivo dello studio.

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

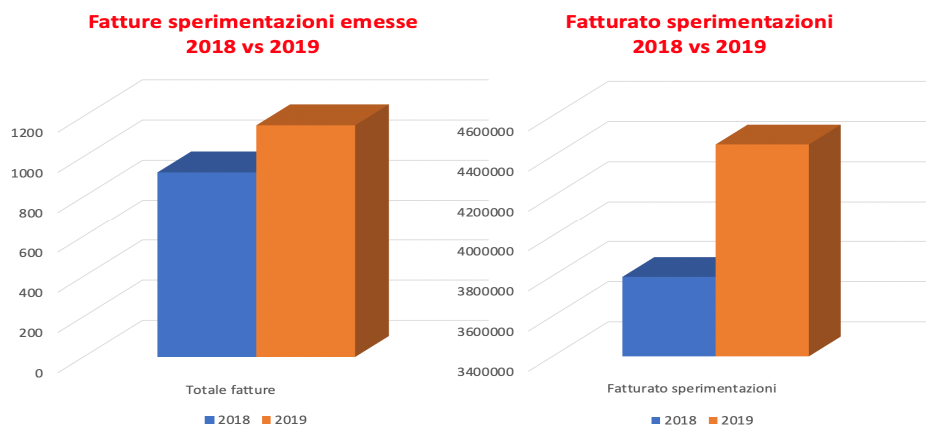
Il numero dei contratti revisionati è pari a 111. La discrepanza (11) rispetto al numero dei budgets valorizzati (122) non è dovuta alla mancanza di una negoziazione, ma alle tempistiche di revisione dei contratti degli studi approvati nell'ultima seduta del Comitato Etico.

La revisione degli aspetti legati alla fornitura del farmaco, del comodato d'uso e del corrispettivo dello studio da parte del CTC ha permesso una verifica più accurata degli accordi con gli Sponsor grazie anche ad una collaborazione con la Farmacia e l'Ingegneria Clinica.

La **Fig. 11** mostra il confronto tra 2018 e 2019 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 incremento: nel 2019 sono state emesse 1156 fatture rispetto alle 922 del 2018 ed il fatturato è passato da € 3.795.083 del 2018 a € 4.458.084 nel 2019.

TABELLA E FIG. 11 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE: CONFRONTO 2018-2019 SU FATTURE E FATTURATO





Il miglioramento delle attività di negoziazione e revisione dei contratti rispetto all'anno precedente e l'aumento del fatturato, sfortunatamente non hanno permesso l'implementazione delle attività previste per il 2019 che rimangono pertanto obiettivi per il prossimo anno, ovvero:

- 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 database gestionale creato con REDCup;
- 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 sottomettere al Comitato Etico e/o all’autorità competente;
- Stretta collaborazione con l’UOC Qualità, Internal Auditing e Privacy della Fondazione per la messa a punto di procedure standardizzate per la sottomissione e conduzione di studi clinici promossi dalla Fondazione stessa.

Una prima valutazione dell’utilità di questi servizi in termini di produttività delle UU.OO. della Fondazione è rappresentata dal confronto tra il 2018 e il 2019, come illustrato nella **Fig. 12**.

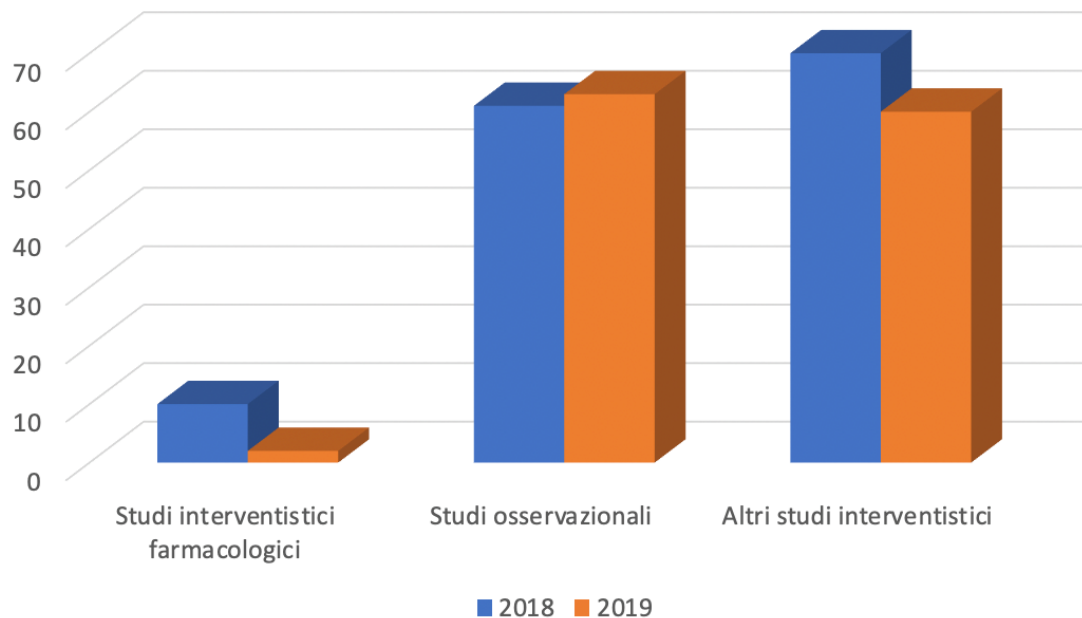
La Fondazione con i suoi sperimentatori nel 2018 si è fatta promotore di 2 studi interventistici farmacologici, rispetto a 9 nel 2018 (ciò anche a seguito del Bando AIFA sulla Ricerca Indipendente) ed ha visto un lieve decremento nella presentazione di studi interventistici non farmacologici (60 quest’anno rispetto ai 70 del 2018) e un lievissimo aumento di studi non interventistici osservazionali (63 nel 2018 rispetto a 61 nel 2018).

TABELLA E FIG. 12 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE PROMOSSE DALLA FONDAZIONE: CONFRONTO 2018-2019

Studi promossi dalla Fondazione	2019		2018	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	0	2	1	9
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	0	63	0	61
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	60	0	70
TOTALE	0	125	1	140



Studi promossi dalla Fondazione 2018 vs 2019



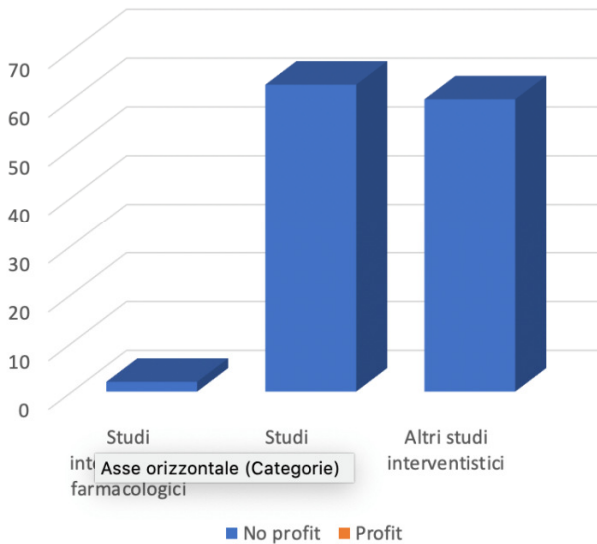
Anche il confronto macroscopico tra i numeri della ricerca promossa e condotta dalla Fondazione rispetto ai numeri della ricerca proposta alla Fondazione da promotori esterni fornisce un dato interessante, come riportato nella **Fig. 13**.

TABELLA E FIG. 13 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE 2018: CONFRONTO TRA PROMOTORE INTERNO E PROMOTORE ESTERNO

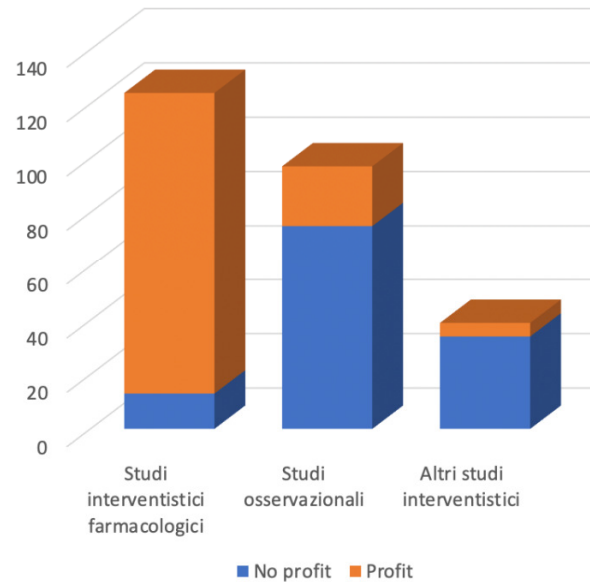
Studi valutati dall'1/01/2019 al 31/12/2019	Studi promossi dalla Fondazione		Studi con Promotore esterno	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	0	2	111	13
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico)	0	63	22	75
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	60	5	34
TOTALE	0	125	138	122



Studi 2019 promossi dalla Fondazione



Studi 2019 con Promotore esterno



In relazione agli studi interventistici farmaceutici prevalgono in assoluto i promotori esterni rispetto ai nostri sperimentatori (124 vs 2). Gli studi interventistici non farmaceutici, invece, vedono la Fondazione nettamente avanti rispetto ai promotori esterni (60 vs 39). Per ciò che concerne gli studi non interventistici osservazionali, i nostri sperimentatori hanno presentato 63 studi rispetto ai 97 dei promotori esterni. Bisogna rilevare, però, che di questi 97, solo 65 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.



U.O.S. TECHNOLOGY TRANSFER (UTT)

Nel 2019 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.

L'UTT ha gestito il portafoglio brevetti di Fondazione costituito al 31 dicembre 2019 da 45 famiglie brevettuali, per un totale di 151 domande depositate e 71 titoli concessi in Italia e nel resto del mondo, invenzioni frutto del lavoro di più di 87 ricercatori, tra cui figurano anche gli ideatori di 2 spin-off innovative (una di queste, Newronika, ha raccolto a settembre 8,4 milioni di Euro da fondi di venture capital italiani e francesi nel secondo round di investimento incrementando ulteriormente il valore totale della società, prima spin-off italiana partecipata da due enti pubblici – vd fig.1).

Le attività di individuazione, tutela e valorizzazione delle invenzioni dei ricercatori e del personale sanitario della Fondazione Ca' Granda hanno portato all'individuazione di 10 nuove proposte di domande di brevetto e 1 domanda di marchio. 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 di 5 domande di brevetto con priorità italiana (Brev 040, 041, 042, 043, 044) e una statunitense (Brev 045), il cui deposito è stato approvato dal Comitato Tecnico Scientifico. Contestualmente è stato valutato l'estensione di 1 domanda PCT e sono stati gestiti 5 accordi interistituzionali (Brevv 036, 041, 042, 043, 044) con enti di ricerca nazionali per la gestione di domande di brevetto a titolarità congiunta. Nello stesso periodo sono proseguite le attività di tutela del portafoglio, che hanno portato alla concessione di 1 brevetto in Europa (Brev 022).

Per quanto concerne la strategia di valorizzazione l'UTT ha identificato le tecnologie con un potenziale di sviluppo industriale avanzato valutando le opportune misure da adottare per facilitare il processo di trasferimento tecnologico verso potenziali partner industriali. In seguito alla



stipula di un contratto di co-sviluppo con il *branch* internazionale di un'azienda farmaceutica italiana per lo sviluppo del Brevetto 025, sono stati gestiti degli accordi di collaborazione e consulenza per permettere la continuazione del progetto attraverso l'ausilio di personale specializzato afferente al Politecnico di Milano. Nel corso dell'anno l'UTT ha preso contatti con i responsabili sviluppo e innovazione di aziende farmaceutiche e venture capital internazionali attivi in ambito Life Science per presentare il portafoglio brevetti della Fondazione. L'UTT ha gestito 2 manifestazioni di interesse relative ai BREVV 037 (accordo di co-sviluppo con opzione di acquisto) e 009 (accordo di licenza con opzione di acquisto). Entrambe le manifestazioni sono esitate con l'identificazione di un partner industriale interessato alla valorizzazione delle tecnologie.

Relativamente alle attività di formazione si segnala l'organizzazione nel mese di maggio di un seminario destinato al personale di diverse UU.OO. della Fondazione sull'utilizzo di un portale informatico specifico per la ricerca e la gestione dei titoli di proprietà intellettuale; grazie ad una convenzione in essere tra Netval (l'associazione che raccoglie i principali atenei ed enti di ricerca italiani) e Questel, azienda francese produttrice del software Orbit intelligence, i ricercatori del Policlinico possono accedere gratuitamente da luglio 2019 ad un efficace strumento di analisi brevettuale che integrerà quelli già in uso per la ricerca bibliografica. Nel mese di settembre la responsabile dell'UTT ha partecipato in qualità di organizzatrice e relatrice alla Summer School Netval di Padova presentando una sessione sulle buone pratiche del trasferimento tecnologico in ambito biomedico.

L'UTT si è attivato sul fronte delle relazioni istituzionali partecipando al tavolo degli uffici di trasferimento tecnologico degli IRCCS coordinato dal Ministero della Salute; il Policlinico ha coordinato il Gruppo di Lavoro (GdL) di Ricognizione Puntuale sulle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS, gestendo la raccolta dei dati che confluiranno nel XV rapporto Netval (disponibile sul sito <https://netval.it/>). La Responsabile dell'UTT ha moderato presso il Ministero della Salute una tavola rotonda organizzata all'interno del progetto IRIS (Internazionalizzazione della Ricerca Italiana in Sanità) in cui sono state discusse opportunità e criticità del trasferimento



tecnologico in ambito biomedicale con le principali aziende farmaceutiche italiane. Si segnala inoltre la partecipazione proattiva al tavolo di lavoro dei quattro IRCCS pubblici lombardi per la creazione ed il coordinamento di un ufficio congiunto per il Trasferimento Tecnologico. L'obiettivo del progetto è creare una sinergia tra i 4 enti per la tutela e valorizzazione delle competenze e dell'innovazione clinica/biomedica, finalizzata alla promozione e creazione di nuove imprese innovative (spin-off), per massimizzare l'impatto e le ricadute territoriali degli investimenti in ricerca e sviluppo lombardi.

Le attività di relazioni esterne hanno visto l'UTT partecipare 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 (Intesa San Paolo Startup Initiative, Assolombarda, Meet in Italy for Life Sciences - Trieste) ed europeo (Biovaria - Monaco di Baviera, EPO Patent Academy - Basilea) 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. La responsabile dell'UTT ha rappresentato il Policlinico alla ASTP Proton Annual Conference di Dublino durante una sessione formativa sulla clinical innovation, evento organizzato dalla più importante associazione paneuropea di professionisti del Trasferimento Tecnologico. L'UTT è riconosciuto dalle reti nazionali e internazionali come un'eccellenza: è infatti accreditato su Questio (centri di ricerca e innovazione lombardi) sin dalla sua fondazione, è membro di NetVal (Network per la Valorizzazione della Ricerca Italiana) e di ASTP Proton ed è coinvolto nelle attività di Trasferimento Tecnologico del Cluster Smart Cities & Communities Lombardia e Cluster Lombardo Scienze della Vita.

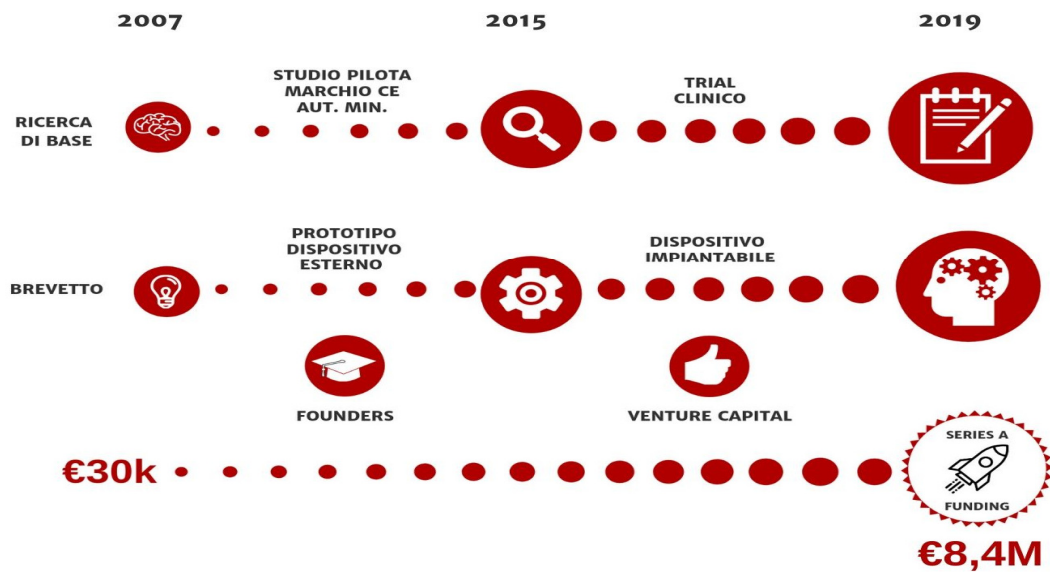
Tra le attività di comunicazione esterna si segnalano la redazione e l'aggiornamento dei materiali grafici promozionali dell'ufficio per uniformarli alla nuova immagine coordinata istituzionale. Contestualmente, grazie alla collaborazione con la UOC Comunicazione, è stato rivisto, implementato e pubblicato a marzo 2019 il nuovo 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).

FIG. 14

NEWRONIKA: EVOLUZIONE DI UN'IDEA INNOVATIVA



BIBLIOTECA SCIENTIFICA

L'attività della Biblioteca Scientifica è organizzata su 2 tipologie principali di servizi: quelli resi ai singoli ricercatori e le attività che portano all'analisi e valorizzazione della produttività scientifica della nostra Fondazione IRCCS.

Servizi ai Ricercatori – Questa tipologia consolidata di servizio è in parte comune ad ogni Biblioteca di ambito biomedico ma acquista un significato e dei contenuti specifici in un IRCCS a alta produzione scientifica come la Fondazione. Malgrado la presenza di ricercatori con un profilo scientifico "adulto" nel loro settore, è necessaria comunque l'erogazione di corsi di formazione, individuali o di gruppo, riguardanti le basi della ricerca scientifica (es. corsi sulle strategie di ricerca in PubMed, Cinhal) e l'Information Literacy, cui se ne affiancano necessariamente altri di tipo più tecnico che rendano possibile ai propri utenti l'utilizzo ottimale degli strumenti a supporto della



ricerca messi a disposizione dalla Biblioteca (banche dati collegate al suo catalogo di risorse elettroniche, programmi di gestione di Bibliografie)

Oltre ai suoi servizi, la Biblioteca mette a disposizione anche una notevole dotazione di strumenti, acquistati direttamente con risorse proprie o tramite acquisti consortili nei 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, Cochrane Database, etc..) alle riviste elettroniche (circa 12.000 titoli).

I dati statistici sull'utilizzo delle riviste elettroniche, basato sul conteggio parziale dei download effettuati, indicano una sostanziale stazionarietà rispetto al 2018, con numeri che superano gli 85.000 scarichi l'anno. Il fatto che, malgrado la svolta Open Access di molte riviste, i numeri si mantengano su livelli paragonabili agli anni precedenti è interpretabile come 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 ad un servizio di Document Delivery che incide in maniera sempre meno significativa sulle attività della Biblioteca, dato comune a tutte le Biblioteche, soprattutto biomediche. 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 dei nostri ricercatori che nel 2019 hanno superato di poco le 500.

Rimane ancora numericamente importante l'impegno solidale con altre Biblioteche che ci ha visto fornire circa 1.500 documenti a strutture richiedenti la nostra collaborazione, sia nazionali che internazionali.



I dati sono in parte tratti dalle statistiche che fornisce NILDE su vari indicatori di efficienza ed efficacia nel settore del Document Delivery (n° di articoli forniti, di utenti abilitati ai propri servizi, tempo di giacenza delle richieste arrivate, etc.) che dimostrano come la nostra Biblioteca sia tra le più efficienti all'interno di questo circuito (ad es. "Tempi di giacenza di una richiesta pervenuta a noi" = 0,05 giorni contro un "Tempi di giacenza di una richiesta fatta da noi ed evasa da altre Biblioteche" = 0,47.)

NILDE è essenzialmente una community formata da oltre 850 biblioteche, incluse tutte quelle appartenenti agli IRCCS, che si impegnano ad una collaborazione reciproca e gratuita in questo settore costruita sull'utilizzo di un modulo elettronico di richiesta per il Document Delivery, collegato alle principale banche dati biometriche,

Il numero dei nostri utenti iscritti al sistema NILDE sono aumentati di circa il 5% in un anno (a fine 2019 risultano essere 420). La crescita di questo numero, a fronte della difficoltà ad organizzare una specifica campagna di 'reclutamento', testimonia l'incidenza del passa parola tra utenti evidentemente soddisfatti del servizio (i tempi medi di attesa per avere un articolo non presente nelle nostre collezioni non supera i 3 giorni lavorativi).

Attività di servizio ai ricercatori che nel 2019 ha visto uno sviluppo accelerato è quello della *valutazione bibliometrica individuale* della loro attività di ricerca. Sollecitata dalle richieste dei Bandi pubblici per accedere ai Fondi di ricerca competitivi (Finalizzata, etc.) e dal processo di stabilizzazione dei ricercatori precari nella Sanità pubblica (i cosiddetti "piramidati"), la Biblioteca è diventata parte attiva nella diffusione della conoscenza degli indicatori bibliometrici utilizzati nella valutazione e di formazione dei singoli ricercatori sul loro significato e modalità di calcolo / recupero dalle banche dati. In questo ambito, alla Biblioteca sono state richieste anche una serie di simulazioni che illustrassero gli effetti che tutte le ipotesi di valutazione basate sugli indicatori



bibliometrici elaborate nel corso del tempo dal Ministero della Salute avrebbero avuto in Fondazione rispetto alla questione dei “piramidati”.

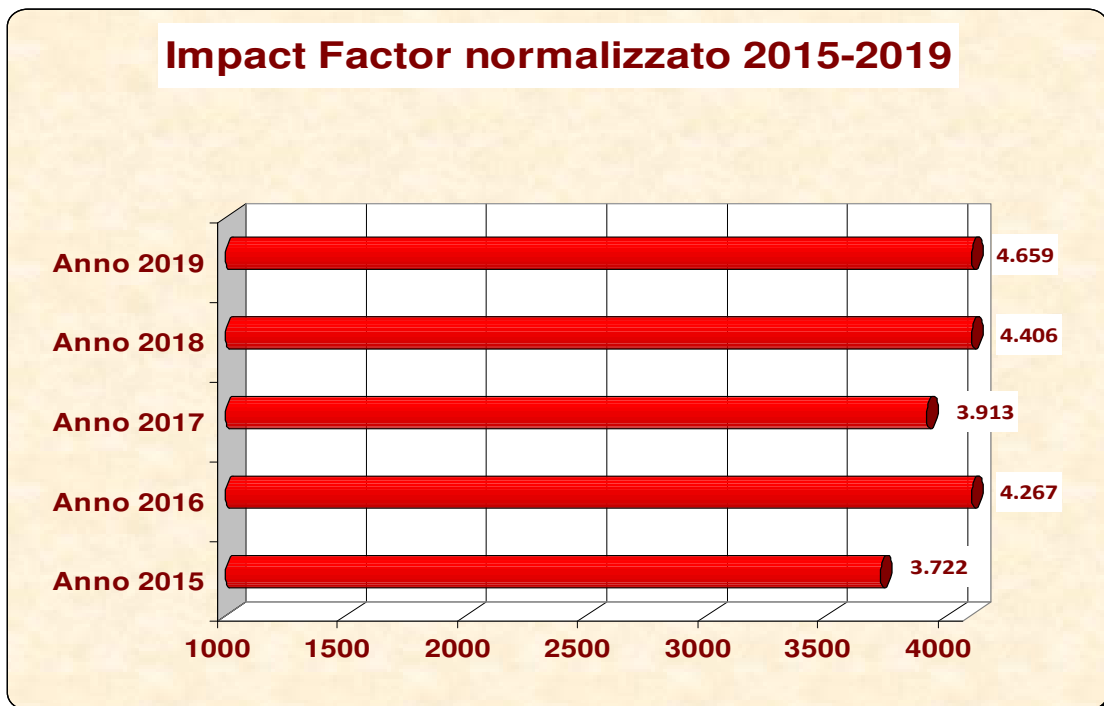
Analisi Produttività Scientifica - Questa analisi comporta annualmente la verifica di migliaia di dati validati dalla singole UU.OO., affinché siano conformi ai criteri adottati dal Ministero (e dalla Fondazione) per la distribuzione dei fondi della Ricerca Corrente. Il lavoro richiede preventivamente 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. Nella sua parte operativa, richiede inizialmente alla Biblioteca la selezione di tutti i lavori pubblicati dalla Fondazione e presenti sulle banche dati biometriche internazionali, l'evidenziazione dei dati utili al Ministero per la valutazione e la correzione di quanto raccolto per creare un elenco precompilato di voci bibliografiche dal quale le Unità Operative possono catturare i dati riguardanti la loro produzione scientifica per l'anno in questione senza ulteriori operazioni.

Una volta inseriti i dati richiesti nel sistema WorkFlow della ricerca, viene calcolato un indicatore sintetico (I.F. normalizzato) 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 e quelli pubblicati su riviste non rilevanti, risulta che nell'anno 2019 il numero totale delle pubblicazioni della Fondazione (tra lavori originali, multicentrici e lettere con dati sperimentali), sia stato di 1.141, per un Impact Factor normalizzato totale da noi calcolato di 4.659* (**Fig. 15**).



FIG. 15 - Impact Factor normalizzato 2015 – 2019

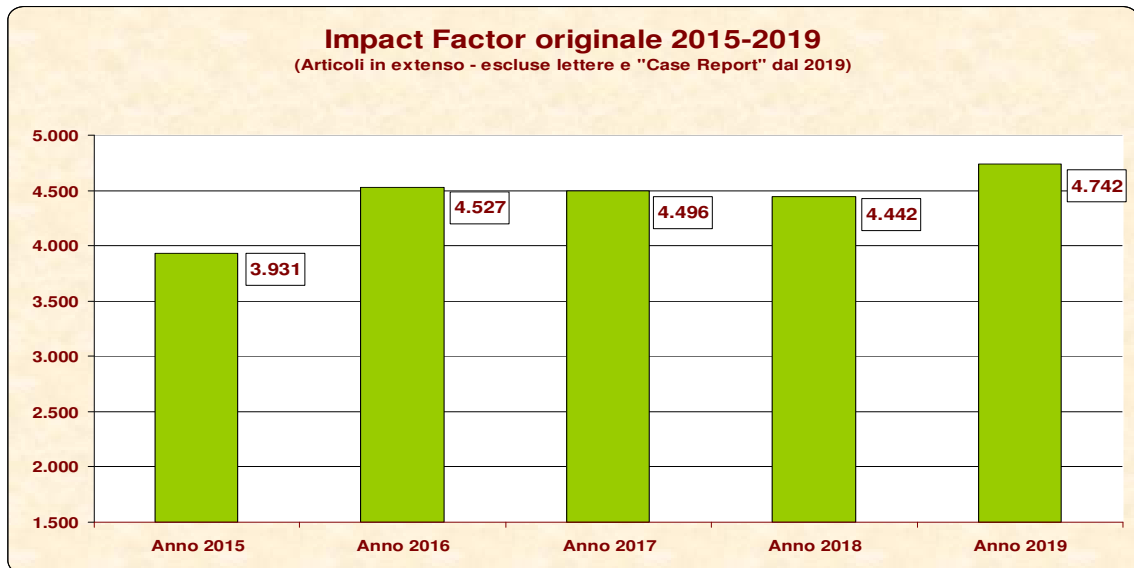


* i criteri di valutazione del Ministero della Salute, sui quali si basano questi valori, sono stati in parte modificati per la Produttività 2019 - in particolare, la valutazione di alcune tipologie di documenti (review su riviste minori, case report) è stata penalizzata.

Nella **Fig. 16** sono comunque riportati, per conoscenza, i dati dell'Impact Factor originale per i soli lavori in extenso (sono stati esclusi dai dati di quest'anno i "Case Report" valutati dal Ministero alla stregua di "Lettere con dati sperimentali").

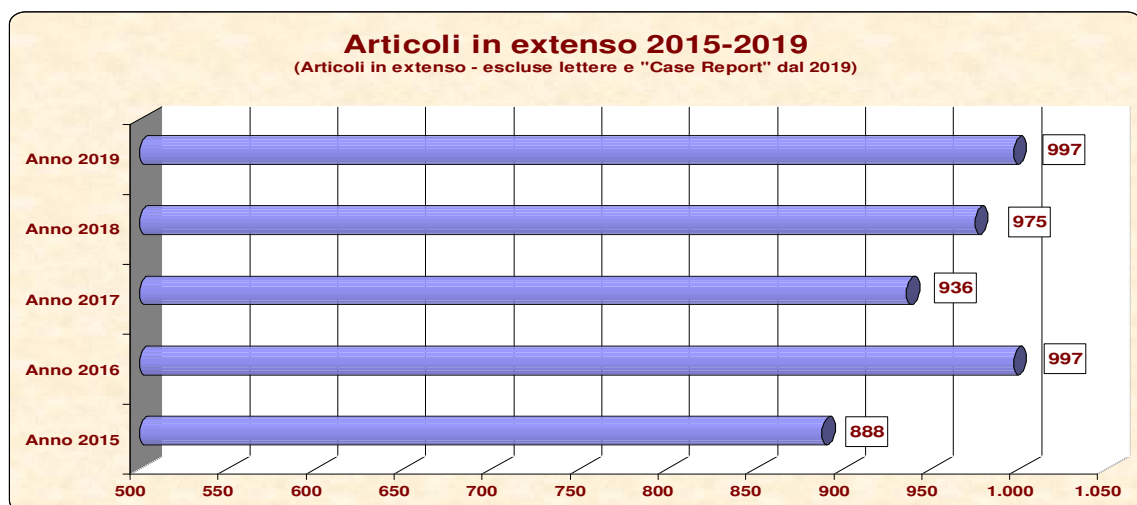


FIG. 16 - Impact Factor originale 2015 – 2019



La Fig. 17 mostra che il numero totale di pubblicazioni scientifiche in extenso, malgrado la sopracitata selezione e l'eliminazione dai calcoli di quest'anno dei Case Report, hanno pareggiato i livelli del 2016 fino ad oggi considerato un anno eccezionale per la nostra ricerca.

FIG. 17 - Articoli in extenso 2015 – 2019





U.O.S. COORDINAMENTO LABORATORI DI RICERCA

La UOS ha come obiettivo principale il coordinamento delle attività di ricerca in ambito genomico svolte all'interno dell'IRCCS. Una visione in accordo con lo sfruttamento delle scienze "omiche" per favorire la crescita delle conoscenze della base molecolare delle malattie. E' questo il punto di partenza della Medicina di Precisione che vede nella stratificazione dei pazienti sulla base del loro profilo molecolare, un cardine utile per la gestione personalizzata dell'individuo.

Gli spazi della UOS dedicati sono organizzati in laboratori dove si eseguono esperimenti (sezione wet) e altri per le analisi bioinformatiche (sezione dry) e gestione dei Big Data prodotti.

I laboratori sono dotati di una piattaforma NexSeq 550 Illumina, sequenziatore di nuova generazione (NGS) per studi su DNA, RNA e di epigenetica. A corredo sono disponibili liquid handler per preparazione automatizzata delle library e piattaforma per estrazione e quantificazione degli acidi nucleici. Per ogni run del sequenziatore vengono processati parallelamente 8 campioni di WES tramite Flow Cell Illumina High da 300 Cicli, ottenendo una profondità di copertura media di 100 letture per bp. A fine run vengono prodotti più di 150 Gb di dati grezzi (.fastq).

Sono inoltre presenti un sequenziatore per pirosequenziamento, un sequenziatore capillare di nuova generazione a 16 capillari e una spettrometria di massa per acidi nucleici (MassArray, Agena) per analisi di metilazione e sequenziamento targettate.

Complessivamente nel 2019 sono state eseguite a scopo di ricerca analisi esomiche (WES) in 379 individui, molti dei quali affetti da malattie rare non diagnosticate e in circa il 25% di questi sono state riscontrate mutazioni patogenetiche, utili per concludere l'odissea diagnostica. In particolare in una famiglia è stata individuato il coinvolgimento di un nuovo gene malattia (HS6ST2) che è stato riconosciuto che gene malattia associato a una nuova sindrome (<https://www.omim.org/entry/301025>; Paganini Miozzo Syndrome). Abbiamo inoltre effettuato



circa 250 indagini di metilazione a scopo di ricerca in individui con difetti dell'imprinting, sia singoli sia multilocus (MLID). E infine 80 analisi NGS di methylseq, RNA seq e miRNA. Le piattaforme sono state anche utilizzate per svolgere progetti di ricerca in collaborazione di oncologia molecolare per individuare riarrangiamenti genici e mutazioni con significato clinico.

I dati prodotti dal sequenziatore vengono salvati nello storage primario della Piattaforma Bioinformatica costituita di un cluster HPC, dotato di 2 nodi di frontend, 16 nodi di calcolo e 2 server per lo storage primario e di backup. Le risorse comprendono 448 core CPU, 6,144 TB di RAM e 300 TB di storage long term, distribuito su 4 nodi principali e altri 4 nodi per lo storage secondario di backup. La capacità dello storage complessiva è di 16.000 campioni di WES e 2.000 Genomi Umani. Il sistema operativo installato è CentOS Linux release 7.7.1908 (Core).

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 Berlingeri, Anna Molinari, Annalisa Mossetti, Silvia Panico, Giovanna Spinelli, Silvia Terrusa, Carlo Vandelli.
- **UOS Grants Office:** Gennaro Domenico Colella, Manuela Martorana, Anna Oddera, Emanuela Russo.
- **UOS Technology Transfer:** Alessandro Cervi, Laura Spinardi.
- **Segreteria Comitato di Etica:** Claudia Bozzi, Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Stefania Langhi, Federica Massacesi, Maddalena Patti.
- **UOS Clinical Trial Center:** Eleonora Ferretti, Giuliana Fusetti, Andrea Yuri Manenti, Laura Rusconi, Luigia Scudeller, Luca Sollazzo.
- **U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca:** Jole Costanza, Sara Lovati, Giada Moresco, Laura Moroni, Monica Rosa Miozzo, Ornella Rondinone, Carlo Santaniello, Valentina Vaira.
- **Biblioteca Scientifica - Analisi della Produttività Scientifica:** Simona Anzovino, Filippo Signoroni, Stefano Stabene.

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Prof. Silvano Bosari)