



Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità

RELAZIONE

Commissione di Valutazione

**sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del D.lgs.288/2003 s.m.i. per la
conferma del carattere scientifico dell'IRCCS "Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro
Spallanzani"**

Roma, 10 ottobre 2018

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE

In data 10/10/2018 alle ore 10.30, nella sede dell'IRCCS "Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani" in Roma, si sono riuniti i Componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute:

- Prof. Andrea Cossarizza
- Prof.ssa Anita De Rossi
- Dott. Karl Albert Kob

Hanno altresì partecipato ai lavori della Commissione i rappresentanti delle rispettive Istituzioni nelle persone:

- Dott. Giovanni Leonardi, Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute, Dott.ssa Maria Novella Luciani Direttore Ufficio II della medesima direzione, Dott.ssa Teresa Caruso e Dott.ssa Stefania Saltarelli funzionari giuridici della medesima direzione;
- Dott.ssa Marta Petyx, in rappresentanza dell'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni del Lavoro;
- Dott. Renato Botti, in rappresentanza della Regione Lazio.

Per l'INMI Spallanzani erano presenti:

- Dr.ssa Marta Branca, Direttore Generale;
- Dr. Giuseppe Ippolito, Direttore Scientifico.

Erano, altresì, presenti i responsabili delle strutture dell'Istituto.

La site-visit si è sviluppata secondo le seguenti fasi:

- 1. Presentazione orale delle attività dell'IRCCS in seduta plenaria**
- 2. Discussione sui dati presentati nella relazione orale e nella documentazione**
- 3. Ispezione ad alcune strutture assistenziali e ai laboratori dell'IRCCS**
- 4. Discussione e conclusione della Commissione**

1. Presentazione orale delle attività dell'IRCCS in seduta plenaria

Alle ore 10.30 il Direttore Generale porge un saluto di benvenuto ai presenti e procede a illustrare il programma di svolgimento della site visit. Successivamente, passa la parola al Direttore Scientifico, Dott. Giuseppe Ippolito, che illustra gli aspetti organizzativi, assistenziali e scientifici dell'IRCCS "Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani", di seguito denominato Istituto, e che conclude la sua illustrazione con l'elencazione dei seguenti punti di forza dell'Istituto:

trattasi di un centro diagnostico-terapeutico di ricerca clinico-assistenziale di eccellenza, di fondamentale importanza per la sanità pubblica italiana che rappresenta una grande infrastruttura di biocontenimento e biorepository, dotata di attrezzature e tecnologie di elevato livello assistenziale e scientifico. Tutto ciò conferisce all'Istituto un'alta visibilità nazionale e internazionale. La struttura presenta, tuttavia, alcuni rilevanti punti di debolezza causati, in particolare, dall'età, dal mancato turnover di personale particolarmente qualificato, dalla fuga di diversi ricercatori di elevato livello verso altre strutture qualificate, dalla carenza di organico in genere. Il Direttore Scientifico cita, altresì, le rilevanti carenze dell'infrastruttura informatica, la progressiva obsolescenza di alcune strutture e attrezzature nonché la burocratizzazione dei processi che comporta tempi incerti per l'approvvigionamento di beni e servizi.

Riguardo agli aspetti organizzativi, gestionali e operativi, il Direttore Scientifico mette in evidenza l'incertezza e la discontinuità dei flussi di finanziamento regionale, con la conseguente difficoltà per la pianificazione e organizzazione delle attività a medio/lungo termine. A parere del relatore, tali criticità di fondo portano alla tendenza ad assegnare mansioni e compiti amministrativi impropri alle figure professionali impegnate nell'assistenza e nella ricerca.

Si sofferma, di seguito, sul mancato riconoscimento economico della complessità clinica erogata dall'Istituto, sui conseguenti elevati costi, sul valore di protezione della comunità derivante dall'isolamento dei malati e sulla gestione dei casi Multiple Drug Resistance (MDR). Queste problematiche hanno già comportato e potranno comportare anche in futuro, se non si porrà rimedio, alla perdita da parte dell'Istituto di professionalità qualificate e di brillanti ricercatori a favore di altri centri di ricerca nazionali ed internazionali. Tutto ciò a fronte dell'importante ruolo svolto dall'Istituto in ambito non solo regionale, ma anche nazionale e internazionale, grazie alla possibilità di costruire coorti omogenee di pazienti di ampie dimensioni, alla competitività per la partecipazione a trial clinici, alla capacità di attrarre fondi rilevanti di ricerca e investimenti, soprattutto per interventi di "preparedness" e di risposta alle emergenze internazionali, alla capacità di essere HUB e struttura di riferimento nella rete regionale delle malattie infettive, alla capacità di coordinare e partecipare a reti nazionali e internazionali, alla capacità di esportazione di modelli assistenziali innovativi basati sulla ricerca traslazionale e competenze multidisciplinari e interdisciplinari nei progetti internazionali ed, infine, alla palestra di formazione sul campo delle nuove leve per il SSN in collaborazione con le Università.

Quanto di seguito riportato, si evince dalla documentazione presentata e dalle relazioni esposte in seduta plenaria.

1.A Organizzazione generale

L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto pubblico. Nel dicembre 1996 l'Istituto è stato riconosciuto Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico per «AIDS, altre malattie infettive e ospite immunocompromesso» e dal 2000 è l'Istituto Nazionale per le Malattie

Infettive “Lazzaro Spallanzani” (INMI). Con D.M. 15 febbraio 2005 è stato confermato il riconoscimento del carattere scientifico dell’Istituto per la disciplina “malattie infettive”.

La struttura direzionale dell’Istituto prevede un Direttore Generale, un Consiglio di Indirizzo e Verifica, un Collegio sindacale, un Direttore Scientifico, un Direttore Sanitario, un Direttore Amministrativo. L’Istituto si avvale, ai fini dello svolgimento delle proprie attività, della collaborazione del Comitato tecnico-scientifico, del Comitato etico, del Collegio di direzione e dell’Organismo Indipendente di valutazione.

L’Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca, didattica e formazione nell’ambito sanitario.

L’Istituto precisa che le procedure di autorizzazione e accreditamento sono in attesa di provvedimenti conclusivi da parte della Regione Lazio e, pertanto, opera in regime di accreditamento provvisorio.

L’INMI ha la seguente struttura organizzativa:

- a. DIPARTIMENTO CLINICO E DI RICERCA MALATTIE INFETTIVE
 - b. DIPARTIMENTO EPIDEMIOLOGIA RICERCA PRECLINICA E DIAGNOSTICA AVANZATA
 - c. DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE TRAPIANTI
- U.O.C. “Servizio prevenzione e protezione e Risk Management.

L’organico è composto da 584 unità, delle quali 542 a tempo indeterminato. Dispone di circa 200 unità di personale tra ricercatori e personale in organico, 400 tra infermieri e altre professioni e 7 laboratori di ricerca di base e clinica. Durante i colloqui intercorsi con la Direzione generale e scientifica è, tuttavia, emerso che a causa della particolare situazione economico-finanziaria in cui versa ormai da anni l’Istituto (vedasi conto economico degli ultimi anni) si è verificata una rilevante fuga di ricercatori, tra cui di coloro che presentavano la maggiore produttività scientifica, verso altri importanti istituti, mentre altri, in particolare quelli più qualificati e produttivi nel campo della ricerca, sono ora costretti a lavorare anche in ambito assistenziale.

La missione dell’Istituto, oltre alla ricerca scientifica, è garantire un’assistenza di alto livello per tutte le malattie infettive, assicurare alle Autorità sanitarie Nazionali e Regionali una risposta globale alle malattie infettive, sviluppare l’integrazione tra ricerca clinica, epidemiologica e di base, al fine di promuovere il miglioramento degli interventi diagnostico-terapeutici, assistenziali e di prevenzione nel campo delle malattie infettive.

La peculiarità dell’Istituto come centro clinico consiste nell’essere la più grande struttura di biocontenimento di pazienti e materiali del mondo con una capacità potenziale fino a 340 letti in caso di emergenza del paese di malattie infettive interamente, nell’assistere più di 5 mila nuovi pazienti per anno, 3000 ricoveri, con una media di 14 giorni di degenza, e circa 28 mila visite tra malattie infettive e gestione dell’infezione da HIV.

L’Istituto dichiara di aver conseguito una serie di importanti riconoscimenti, richiamati nella documentazione inviata, tra cui Centro collaboratore dell’Organizzazione Mondiale della Sanità “WHO” Collaborating Centre for clinical care, diagnosis, response and training on Highly Infectious Diseases” dal 2009 e membro attivo del Sistema di risposta rapido dell’OMS “Global Outbreak Alert and Response Network” dal 2003.

L'Istituto svolge, inoltre, la funzione di coordinamento della rete regionale di malattie infettive e di cooperazione internazionale e trasferimento tecnologico in Paesi in via di sviluppo.

1.B Dati macroeconomici

L'esercizio 2017 si chiude con una perdita di esercizio pari a € 21.416.511, superiore alla perdita sopportata nel 2016, pari a € 19.625.625,00. L'Istituto segnala che tale situazione va considerata in un contesto reso difficile dal perdurare dei vincoli e delle restrizioni di carattere generale e soprattutto regionali in materia di "Piano di Rientro".

CONTO ECONOMICO SINTETICO I.N.M.I. SPALLANZANI		
	2017	2016
Totale valore della produzione (A)	127.630	170.764
Totale costi della produzione (B)	145.375	189.106
Risultato operativo	-17.745	-18.342
Totale proventi e oneri finanziari (C)	-1.683	-19
Totale rettifiche di valore di attività finanziarie (D)	0	0
Totale proventi e oneri straordinari (E)	25	743
Risultato al lordo delle imposte	-19.403	-17.618
RISULTATO DI ESERCIZIO	-21.417	-19.625

L'Istituto ha rappresentato, relativamente al bilancio d'esercizio, che l'obiettivo è stato quello di conseguire risultati economici, rimodulati nel rispetto delle indicazioni regionali, mantenendo comunque i livelli assistenziali, diagnostici e preventivi di assoluta eccellenza nell'intero campo delle malattie da infezione, con particolare riguardo alla malattia da HIV, alle epatiti virali, alla tubercolosi, alle infezioni gravi, nonché alle altre malattie infettive/infezioni emergenti e riemergenti ed alla patologia infettiva dell'ospite immunocompromesso.

Anche nell'esercizio 2017, tuttavia, il bilancio si presenta in forte disavanzo e le cause che hanno generato tale risultato negativo sono analoghe a quelle che hanno generato la perdita di esercizio dell'anno precedente.

In sintesi, tali cause sono ascrivibili, secondo quanto riportato nella relazione trasmessa dall'Istituto, al tariffario regionale per il rimborso delle prestazioni di laboratorio, che è insufficiente a remunerare i costi sostenuti, alla mancata corrispondenza tra l'entità del rimborso dei ricoveri (DRG) e i costi effettivamente sostenuti a fronte di patologie che possono presentare anomali picchi di complessità, alla mancata previsione di tariffe per alcuni esami di laboratorio, al mancato riconoscimento dei maggiori costi generali – non coperti dalle tariffe in vigore – connessi alle particolari caratteristiche strutturali dell'Istituto, distribuito su più padiglioni con vincolo architettonico.

Inoltre, presso l'Istituto sono presenti strutture e core facilities di elevata complessità tecnologica, imprescindibili per il posizionamento strategico della struttura quale polo avanzato di risposta alle emergenze infettivologiche e vi è spesso la necessità di ricorrere al reclutamento estemporaneo di personale qualificato da impiegare per la risposta alle emergenze infettivologiche inattese.

In conclusione, l'Istituto ha precisato che il negativo risultato di esercizio, per le motivazioni addotte nella nota integrativa e nella relazione inviata dell'Istituto, non può essere ascritto a una non oculata gestione dell'Istituto, la quale al contrario ha operato nel 2017 una diminuzione dei costi direttamente governabili. Resta ovviamente fermo che la Direzione si impegnerà in ogni modo e porrà in essere tutte le iniziative necessarie volte al miglioramento dei risultati di esercizio, al fine di ricondurre l'Istituto al pareggio di bilancio.

In merito, la Commissione ha richiesto all'Istituto una sintesi dello stato dell'arte delle trattative con la Regione finalizzate al superamento della grave situazione economica. Nel riscontro con la nota del 5 novembre u.s., l'Istituto fa presente, tra l'altro, che alla Regione sono state sottoposte, in più occasioni, le problematiche connesse alla unicità della struttura per caratteristiche edilizie, percorsi assistenziali, logistica a padiglioni, agenti patogeni gestiti, necessità di specifiche misure di sicurezza e costante aggiornamento delle tecnologie che determinano di oneri superiori a quelli di altre strutture.

A tale riguardo, sono stati sottoposti alla Regione, progetti di ammodernamento dei reparti e della dotazione informatica nonché dei laboratori di livello 3 e 4 per le quali, nel 2017, si è reso urgente e inderogabile un notevole investimento interamente a carico dell'Istituto. Le competenze uniche dell'Istituto hanno fatto altresì che venisse avviata la costruzione di un'Unità di alto isolamento con annessi laboratori che è la più grande in ambito europeo. Tale unità, dovendo sempre essere pronta in casi di emergenza-urgenza, comporterà rilevanti costi fissi anche quando non ospita pazienti.

Nella nota, il Direttore Generale dell'Istituto riconferma l'inadeguatezza degli attuali sistemi di finanziamento che hanno comportato il considerevole deficit economico nel periodo relativo alla valutazione, già evidenziati in occasione della site visit: la mancanza di un DRG specifico, l'elevata complessità dei casi trattati, la necessità di protrarre il ricovero dei soggetti contagiosi a fini sociali e di protrarre il ricovero dei soggetti infettanti a fini di sanità pubblica. A titolo di esempio, viene citato il problema delle tubercolosi, con particolare riferimento alle forme multiresistenti ai farmaci. Inoltre, il 73% dei casi trattati all'Istituto provengono da extraregione. Un ulteriore problema è rappresentato dalle epidemie di morbillo e di epatite, oltre alle malattie altamente contagiose.

Inoltre, il Direttore Generale riferisce della centralizzazione di farmaci ad alto costo presso l'Istituto, in seguito a disposizioni regionali, fatto che comporta notevoli oneri a carico dell'Istituto.

Infine, viene fatto presente che la Regione Lazio, presa coscienza della situazione sopra esposta, ha avviato un percorso con tutte le Autorità competenti per definire un sistema di finanziamento stabile al fine di garantire la copertura del deficit nonché un adeguato livello di investimenti.

Il Direttore Generale conclude che a tale proposito la Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio ha in programma una serie di incontri, anche con la Direzione

Generale dell'Istituto, al fine di meglio definire gli strumenti di utilizzare per superare la situazione di disavanzo.

Considerato quanto sopra, la Commissione considera indifferibili ed urgenti tali incontri, ai fini del superamento della gravissima situazione finanziaria, affinché l'Istituto venga messo nelle condizioni di continuare a svolgere le sue insostituibili funzioni cliniche e preventive a valenza nazionale, oltre alle attività istituzionali nel campo della ricerca.

Per quanto riguarda il bilancio sezionale della ricerca del biennio 2016-2017 si riportano i seguenti risultati, che dimostrano il sostanziale pareggio:

Sintesi schema bilancio sezionale della ricerca biennio 2016 – 2017		
CONTRIBUTI DELLA RICERCA	2016	2017
Contributi c/esercizio da Ministero Salute	4.148.993,61	4.499.213,92
Contributi c/esercizio da Regione/UE	363.675,39	1.183.120,93
Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni	0,00	0,00
Contributi c/esercizio da altri enti pubblici		
Contributi c/esercizio da privati	988.283,39	1.144.416,71
TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)	5.500.952,39	6.826.751,56
COSTI DIRETTI DELLA RICERCA		
Acquisti di beni e servizi	1.363.244,06	1.567.192,24
Personale sanitario	2.180.007,68	2.565.148,15
Personale amministrativo	-	-
Personale tecnico professionale	480.205,18	482.981,86
Godimento di beni di terzi	-	-
Ammortamenti beni immateriali	0,00	4.998,34
Ammortamenti beni materiali	87.824,11	55.478,80
Oneri diversi di gestione	0,00	0,00
Accantonamenti	997.193,42	1.665.189,06
Variazioni Rimanenze	0,00	0,00
TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA	5.108.474,45	6.335.990,11
COSTI INDIRETTI DI GESTIONE	392.477,94	490.761,45
RISULTATO FINALE	0,00	0,00

1.C Attività assistenziale

L'Istituto è dotato di 182 posti letto accreditati dal Servizio Sanitario Regionale (SSR), di cui 176 ordinari e 6 day hospital. Le attività ambulatoriali rimborsate dal SSR sono state 866.038 nel 2017 e 828.615 nel 2016. L'Istituto evidenzia di possedere circa il 7% dei posti letti italiani di malattie infettive, e il 95% dei posti letto italiani di alto isolamento, gestiti in coordinamento con le autorità di sicurezza e di difesa civile e con l'aeronautica, esempio unico nel panorama nazionale. L'attività assistenziale è stabile, con un leggero incremento nel 2017, con una media di DRG intorno a 1,5, rappresentata dal 30% da malattie respiratorie, dal 24% da malattie del fegato, dal 17% dall'infezione da HIV e dal 14% da altre malattie infettive. L'Istituto rappresenta che nel 2017 c'è stata una degenza alta dovuta ai 1700 casi di morbillo, di cui il 10% gravi e quasi 900 casi di epatite A con il 7% di casi gravi, imponendo peraltro anche un cambio di utilizzo delle strutture.

I 20 DRG più frequenti in coerenza con la disciplina di riconoscimento e loro numerosità sono di seguito indicati:

CODICE DRG	Descrizione	Anno 2017
489	H.I.V. associato ad altre patologie maggiori correlate	523
079	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni con CC	476
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	372
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	253
421	Malattie di origine virale, età > 17 anni	248
202	Cirrosi e epatite alcolica	176
080	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC	167
089	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	146
423	Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	121
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	55
576	Setticemia senza ventilazione meccanica = 96 ore, età > 17 anni	43
572	Malattie gastrointestinali maggiori e infezioni peritoneali	39
560	Infezioni batteriche e tubercolosi del sistema nervoso	35
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	33
090	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC	29
126	Endocardite acuta e subacuta	27
182	Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età >17 anni con CC	26
542	Tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore	24

277	Cellulite, età > 17 anni con CC	22
561	Infezioni non batteriche del sistema nervoso eccetto meningite virale	21

Nell'ambito del Dipartimento Interaziendale Trapianti dell'Istituto, l'attività trapiantologica viene erogata presso l'U.O.C. "Chirurgia generale e dei trapianti d'organo", l'U.O.C. "Nefrologia Dialisi e Trapianto Rene" e l'U.O.C. "Malattie del Fegato".

Tali strutture operative fanno capo all'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini.

Nel corso del triennio 2015-2017 sono stati eseguiti 97 trapianti di fegato da donatore cadavere e attualmente circa 270 pazienti trapiantati di fegato sono seguiti stabilmente presso le strutture assistenziali della UOC Malattie Infettive Epatologia.

L'indice di attrazione da altre Regioni (percentuale dei pazienti provenienti da fuori Regione rispetto al totale) è il seguente:

Anno 2016					Anno 2017				
Codice DRG	Descrizione	Dimessi fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione	Codice DRG	Descrizione	Dimessi fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione
489	H.I.V. associato ad altre patologie maggiori correlate	31	536	5,78	489	H.I.V. associato ad altre patologie maggiori correlate	46	523	8,80
079	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni con CC	21	340	6,18	079	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni con CC	23	476	4,83
202	Cirrosi e epatite alcolica	13	230	5,65	205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	59	372	15,86
080	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC	7	186	3,76	206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	30	253	11,86
423	Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	15	179	8,38	421	Malattie di origine virale, età > 17 anni	14	248	5,65
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	13	154	8,44	202	Cirrosi e epatite alcolica	12	176	6,82
089	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	1	132	0,76	080	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC	12	167	7,19
421	Malattie di origine virale, età > 17 anni	6	128	4,69	089	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	6	146	4,11
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	7	109	6,42	423	Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	9	121	7,44
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	8	91	8,79	203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	2	55	3,64
090	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC	5	82	6,10	576	Setticemia senza ventilazione meccanica = 96 ore, età > 17 anni	2	43	4,65
572	Malattie gastrointestinali maggiori e infezioni peritoneali	6	59	10,17	572	Malattie gastrointestinali maggiori e infezioni peritoneali	2	39	5,13
576	Setticemia senza ventilazione meccanica = 96 ore,	2	55	3,64	560	Infezioni batteriche e tubercolosi	0	35	0,00

	età > 17 anni					del sistema nervoso			
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	10	52	19,23	082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	2	33	6,06
182	Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età >17 anni con CC	3	43	6,98	090	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC	0	29	0,00

L'Istituto è centro di riferimento a 3 livelli:

1. internazionale per i patogeni emergenti e patogeni di gruppo 4;
2. nazionale per il bioterrorismo e patogeni gruppo 4 e altri patogeni emergenti;
3. regionale per attività assistenziale e riferimento per tutti i patogeni e coordinamento della rete regionale delle malattie infettive.

L'Istituto rappresenta che, in collaborazione con la Regione Lazio, ha cercato di costruire un modello di rete di malattie infettive non tempo-dipendente, nonostante le difficoltà come l'assenza di un sistema di teleconsulto, riuscendo ad attuare una gestione per singoli reparti, a omogeneizzare su tutto il territorio regionale attraverso un supporto clinico a tutti i pronto soccorso del Lazio soprattutto in periodo influenzale, a centralizzare la gestione dei laboratori, a identificare precocemente le nuove infezioni, a pianificare con la Regione la gestione delle epidemie e la modalità per dispensare i farmaci antimicrobici e antivirali.

L'INMI, inoltre, ha contribuito al programma regionale per l'epatite e ha un ruolo a livello nazionale e regionale nel piano per il controllo degli agenti anti-infettivi.

All'interno dell'INMI è attivo il Servizio Regionale di Sorveglianza per le Malattie Infettive SERESMI, che coinvolge tutte le ASL, basato sulle notifiche e co-gestito con la Regione Piemonte in un'economia di scala.

1.D Attività scientifica

I temi di ricerca dell'INMI seguono 4 aree tematiche principali:

- Infezioni emergenti e infezioni associate alla assistenza sanitaria: preparazione, risposta e strategie di controllo
- Epidemiologia, patogenesi e clinica della infezione da HIV per un appropriato utilizzo della terapia ed il monitoraggio dell'infezione
- Aspetti patogenetici, clinici ed epidemiologici delle epatopatie virali: basi per un appropriato utilizzo delle opzioni terapeutiche e per un corretto monitoraggio
- Sviluppo e validazione di nuovi strumenti per il controllo dell'infezione e della malattia tubercolare.

L'impact factor per linee di ricerca è il seguente:

Progressivo Linea	Titolo Linea	N° Pubblicazioni	IF	IF	N° Pubblicazioni	IF	IF
		Anno 2016	Normalizzato	grezzo	Anno 2017	Normalizzato	grezzo

1	Infezioni emergenti	65	55	468,29	57	253,5	315,67
2	Aspetti epidemiologici,	62	26,9	311,43	66	254,9	363,98
3	Le infezioni da virus epatitici:	28	36,4	131,04	30	125	122,59
4	Sviluppo e validazione	29	20,7	228,61	27	113,6	168,46

Il Direttore Scientifico rappresenta che i dati scientifici del 2016/2017 risentono dell'effetto "Ebola" (sono stati pubblicati oltre 50 lavori, di cui 2 sulla rivista Nature) e, pertanto, considerando la sua eccezionalità, tale crescita non è consolidabile nel tempo. Viene anche evidenziata, con rammarico, la fuga di 72 ricercatori con contratti flessibili verso centri internazionali, università e settore privato. Tuttavia, analizzando il rapporto tra Impact Factor normalizzato e l'indicatore Full Time Equivalent, alcune aree come la tubercolosi fanno registrare grandi risultati scientifici con pochissime risorse.

Progressivo Linee di ricerca	ANNO 2017		
	Numero ricercatori	Numero FTE	Rapporto IF Norm/FTE
EIDs and HAI	81	57,5	4,41
HIV/AIDS	75	58,5	4,36
Hepatitis	58	44,5	2,81
TB	23	16	7,10

Negli ultimi anni si è cercato di incrementare l'attività di ricerca dell'Istituto a livello internazionale con 13 progetti europei attivi e più recentemente la ricerca di finanziamenti si sta indirizzando anche verso fondi privati.

2. Discussione sui dati presentati nella relazione orale e nella documentazione

La Prof.ssa De Rossi, membro della Commissione ministeriale, premettendo che l'Istituto ha aree di eccellenza nel campo dell'HIV, dei virus epatitici e dei virus emergenti, fa notare che in tali aree non vi è un adeguato riconoscimento internazionale. Parecchi ricercatori non hanno un *h*-index elevato e i risultati scientifici sono pubblicati su riviste non presenti nel primo quartile. Data la elevata qualità della ricerca, che deve essere adeguatamente valorizzata, suggerisce di cercare di

pubblicare (magari riducendo il numero assoluto di lavori) su riviste con più alto IF, di modo che venga aumentata la possibilità del loro riconoscimento a livello internazionale.

Il Dott. Ippolito, nella veste di Direttore Scientifico, riconosce che è importante implementare la visibilità delle pubblicazioni. Ammette, tuttavia, che a tale riguardo ci sono delle difficoltà, poiché l'Istituto è di dimensioni ridotte. Una ulteriore criticità è dovuta alla mancanza di un'unità interamente dedicata alla ricerca. Conclude che tali problemi potranno trovare una soluzione con la nuova riorganizzazione aziendale in programma.

Prende, quindi, la parola il **Dott. Renato Botti, Direttore Regionale salute e integrazione socio-sanitaria della Regione Lazio**. Il Dott. Botti fa presente che la Regione presenterà un documento programmatico (2019 – 2021) da sottoporre ai Ministeri della salute e dell'economia e finanze. Il Dott. Botti sottolinea che, in tema di programmazione sanitaria, la Regione Lazio ha ridefinito la sua rete ospedaliera, ma è in ritardo sulla rete territoriale di presa in carico del paziente. Il rappresentante della Regione ribadisce, altresì, che è necessario definire quale sia la missione dell'Istituto Spallanzani all'interno della rete dei servizi della regione Lazio che storicamente ha difficoltà a declinare politiche sanitarie, ma occorre lo sforzo da parte di tutti. Il Dott. Botti riconosce che le regole di finanziamento del SSN, quali ad esempio valutare il bilancio col sistema dei DRG, le prestazioni ambulatoriali e la distribuzione di farmaci, sono inadeguate per un istituto come lo Spallanzani. Occorre trovare un sistema diverso di misurazione e valutazione a livello nazionale: in occasione dell'allocazione delle risorse in sede di riparto nazionale occorre dare il giusto riconoscimento a realtà particolari come l'Istituto. Pertanto c'è un impegno a ridiscutere con il Ministero una contestualizzazione delle attività di questo Istituto per trovare una soluzione ai problemi che fanno sì che il bilancio oggettivamente non sia sostenibile, anche se occorre apportare miglioramenti.

La Commissione sottolinea l'esigenza di un piano aziendale/industriale condiviso con la Regione che tenga conto sia della mission clinico-assistenziale che di ricerca scientifica dell'Istituto. La Commissione auspica, a tale riguardo, un tempestivo superamento della gravissima situazione economica, in quanto il trend di aumento del deficit degli ultimi anni rischia di compromettere la funzionalità dell'intero Istituto e della sua mission in ambito nazionale e internazionale.

La Commissione chiede inoltre delucidazioni sulle possibili soluzioni alla carenza di personale lamentata in sede di presentazione orale. Il Dott. Ippolito a tale proposito, oltre ad auspicare che la piramide dei ricercatori diventi operativa in modo da poter bandire nuovi concorsi, comunica che l'Istituto ha chiesto alla Regione la possibilità di avere una struttura complessa dedicata esclusivamente alla ricerca e alla medicina traslazionale.

Alla domanda della Commissione riguardo all'eventuale presenza o meno di un programma di informatizzazione che gestisca l'enorme quantità di big data e big biobank, il Dott. Ippolito risponde che esiste un progetto avanzato relativo alla biobanca, che è già informatizzata per quanto riguarda la ricezione dei campioni biologici. Inoltre, verrà messo a punto al più presto un sistema di informatizzazione per poterla collegare a un database con i dati clinici. Per i big data, segnalando il problema posto dalla normativa stringente sulla privacy, il Dott. Ippolito informa che

è già stato avviato un programma sui big data sulla malaria, anche se per ora coinvolge popolazioni piccole; in futuro, si potrebbero gestire anche i dati su HIV e sull'epatite.

Il Direttore Generale, Dott.ssa Branca, segnala che nel corso degli anni la spending review ha comportato pesanti tagli in vari settori, tra cui al sistema informatico. Tuttavia, nelle ultime due presentazioni di budget in Regione Lazio l'Istituto ha chiesto uno stanziamento di fondi per incrementare e migliorare la strumentazione del sistema informatico anche della parte sanitaria. La Commissione fa notare l'assenza della cartella clinica elettronica, strumento essenziale per tutti gli ospedali, in particolare per le strutture preposte all'erogazione di prestazioni di eccellenza clinico-assistenziale e di ricerca scientifica traslazionale.

Alla domanda della Commissione sullo stato dell'accreditamento, chiesto nel 2007 alla Regione, come si evince dalla documentazione ricevuta, viene fatto presente che l'accreditamento istituzionale regionale dell'Istituto è ancora in fase di completamento.

Sul problema del ricambio d'aria nelle aree assistenziali, descritto nella documentazione ricevuta, alla richiesta di chiarimenti da parte della Commissione, il Dott. Ippolito risponde che è stato presentato alla Regione un programma per l'adeguamento dei reparti in questione in modo da avere stanze singole a 12 ricambi d'aria in qualsiasi struttura per rispondere in modo adeguato al fabbisogno crescente, legato soprattutto ai pazienti con tubercolosi. A tale riguardo, sottolinea che il problema è anche economico, considerando che l'adeguamento di ogni reparto costerebbe 400 mila euro. Inoltre, avere una struttura costituita da 20 padiglioni separati richiede un costo maggiore, rispetto alle strutture a monoblocco.

Sulla sicurezza, l'Istituto sottolinea che è presente la certificazione ISO per i laboratori, per la formazione per i livelli 3 e 4 ed è presente la certificazione europea. I laboratori di biosicurezza sono stati i primi a essere certificati.

La seduta plenaria si conclude alle ore 12.20 circa.

3. Ispezione ad alcune strutture assistenziali e ai laboratori dell'Istituto

La commissione visita le strutture di seguito indicate:

- UOC Malattie Infettive Altamente Contagiose al fine di verificare l'area ad Alta Intensità di cura;
- locali della Microscopia elettronica;
- Banca Biologica;
- Laboratorio di Virologia con passaggio nell'area degli analizzatori molecolari high throughput e dei Sequenziatori Genomici;
- Laboratori BLS4 del nuovo Edificio Alto Isolamento;
- Proteomica e stanza Next Generation Sequencing;
- ricerca traslazionale e immunologia cellulare.

Padiglione del Nuovo Ospedale

UOC Malattie Infettive Alta Intensità di cura e Altamente Contagiose. Sono presenti i direttori delle UOC cliniche: Andrea Antinori, Mario Antonini, Gianpiero D'Offizi, Emanuele Nicastrì, Gina Gualano (sostituto di Fabrizio Palmieri), Nicola Petrosillo

La UOC di Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure e Alto Isolamento garantisce istituzionalmente: la condivisione dell'accettazione ordinaria dei ricoveri attraverso la Rete Regionale di Malattie Infettive, il ricovero ordinario presso la propria degenza con 32 posti letto distribuiti in 20 stanze singole o doppie, dotate di antistanza, bagno e pressione negativa con 12 ricambi di aria/ora per l'isolamento respiratorio; la gestione dell'ambulatorio di malattie infettive e tropicali; la gestione del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Infettive Rare (morbo di Hansen, malattia di Lyme, malattia di Whipple). Coordina, inoltre, tutte le attività di alto isolamento per pazienti affetti da patologia ad elevata contagiosità accertata o sospetta.

Il dott. Nicastrì spiega alla commissione il modello costruttivo dei reparti che consentono di avere 4 diversi gradienti di pressione [corridoio pazienti (pressione+++), stanza del paziente (---, 12 ricambi di aria per ora), bagno (--) antistanza (++)], corridoio personale (+)]. L'intero reparto è unicamente condizionato senza possibilità di entrata o uscita di aria dell'esterno per evitare di cambiare i gradienti di pressione. Le stanze sono tutte dotate di sistemi di monitoraggio visivo che riportano i gradienti di pressione tra stanza di ricovero e filtro antistanza.

Nel corso della visita sono presenti i medici del reparto impegnati nella visita ai pazienti (Dott. Nazario Bevilacqua, dott.ssa Angela Corpolongo, dott. Gabriele Fabbri, dott. Andrea Mariano). La Commissione acquisisce dai singoli direttori di UOC informazioni sul volume e la tipologia dell'attività con particolare riferimento all'esperienza con patologie ad elevata trasmissibilità accertata o sospetta.

Viene, quindi, visitata **l'Area di degenza ad Alto isolamento.**

L'attuale degenza per le patologie di elevata contagiosità che necessitano di alto isolamento è provvisoria perché in attesa della consegna del nuovo padiglione completamente dedicato all'alto isolamento. Sono tutte stanze singole, dotate di antistanza, bagno e pressione negativa con 12 ricambi di aria/ora, con caratteristiche sovrapponibili a quelle del reparto descritto in precedenza, ma ubicate in un'area con accesso anche dall'esterno. Questi spazi sono pre-allestiti per ogni evenienza e vengono resi disponibili per l'evacuazione dei pazienti ordinari in tempi brevissimi. In caso di necessità di degenza in area critica, la UOC di Rianimazione dell'Istituto può ospitare un paziente in regime di alto isolamento in un'area specifica.

La commissione richiede informazioni sui criteri utilizzati per l'arruolamento del personale dedicato all'alto isolamento e i responsabili rispondono che tali criteri sono i seguenti:

- competenze specifiche in materia;
- partecipazione al programma di training sulle modalità di trasporto, gestione clinica e sulle misure di controllo delle infezioni in alto isolamento (vestizione/svestizione, uso di google e DPI tradizionali, uso di PAPR, ecc.);
- sufficiente controllo di ansia e depressione reattiva a situazioni critiche di urgenza/emergenza (tramite questionari già validati, disponibili in letteratura e somministrati da psicologo);

- assenza di patologie o morbosità acute non controllate da adeguata terapia medica (accessi asmatici, accessi di panico, patologia cardiocircolatoria non controllata da terapia, ecc.) con idoneità del medico competente;
- piena disponibilità all'apprendimento e alla partecipazione a seminari/corsi/training;
- flessibilità oraria e pronta disponibilità;
- capacità di lavorare in autonomia all'interno di un team interdisciplinare;
- capacità dialettica di messa in discussione delle proprie scelte e riconoscimento dialettico del proprio errore.

I Commissari, nel corso della visita alla UOC, discutono con i Direttori delle altre strutture cliniche anche della tipologia dei pazienti, dei problemi di isolamento, dei volumi di attività e della complessità assistenziale della struttura ospedaliera.

Microscopia elettronica (presenti Laura Falasca e Roberta Nardacci, Gianmaria Fimia sostituto di Mauro Piacentini)

L'Unità di Microscopia Elettronica compie analisi morfologiche ed ultrastrutturali sia a fini di ricerca che a fini assistenziali, a supporto dell'attività diagnostica.

La presenza nel laboratorio sia di un Microscopio Elettronico a Trasmissione, sia di un Microscopio Laser Confocale permette una vasta gamma di applicazioni in biologia cellulare e istologia che vanno dalla pura caratterizzazione ultrastrutturale di cellule e tessuti infettati da agenti microbici, sia virali che batterici, alla più sofisticata analisi di immunolocalizzazione utilizzando le più moderne tecnologie di co-localizzazione intracellulare (immunogold; analisi confocale a 3 fluorescenze).

Vengono quindi mostrati alcuni risultati ottenuti. Le ricerche in corso sono focalizzate sui seguenti temi: autofagia in malattie infiammatorie e infettive; infezione da HIV; infezione da HCV; analisi ultrastrutturale delle interazioni proteiche in condizioni fisiologiche e patologiche; patologia diagnostica ultrastrutturale; diagnosi ultrastrutturale di agenti patogeni infettivi in campioni umani. Il personale ha acquisito specifica competenza su patogeni ad alta pericolosità, partecipando al programma di formazione continua organizzato dal G7 presso l'istituto Robert Koch.

La realizzazione del nuovo Centro Diagnostico Ultrastrutturale Avanzato entro la fine del 2019, con il finanziamento in Conto Capitale del Ministero della Salute, consentirà di studiare la struttura di complessi macromolecolari virali coinvolti nella patogenesi delle malattie infettive, con l'obiettivo a lungo termine di fornire una struttura per la progettazione terapeutica volta a prevenire o neutralizzare le infezioni mediate da agenti patogeni umani.

Visita al Padiglione Baglivi ed, in particolare, della Banca Biologica (presenti dott. Antonino Di Caro e dott.ssa Carla Nisi quali ricercatori, e tre tecnici esperti di supporto: Sivia Truffa, Fabrizio Petrone e Gianluca Prota).

La Banca Biologica ospita una vasta raccolta di materiali biologici (> 400.000 campioni), parte dei quali provenienti da vecchie collezioni preesistenti. Attualmente sono archiviati nella Banca

Biologica più di 120 diverse collezioni, conservate negli oltre 20 anni di attività dell'INMI nel campo delle malattie infettive. La Banca Biologica si propone di essere un supporto importante per la ricerca epidemiologica e biomedica, sia di base, sia clinica. Possibili esiti di tale ricerca potrebbero essere: la scoperta di nuovi agenti infettivi; collegamenti eziologici tra agenti patogeni conosciuti e malattie umane; una nuova visione della patogenesi di malattie infettive acute e croniche; la validazione di nuovi metodi diagnostici; la scoperta di nuovi biomarcatori legati all'evoluzione delle malattie; la valutazione delle manifestazioni di resistenza alla terapia antivirale o antimicrobica e della loro evoluzione nel tempo. L'INMI offre l'esperienza e l'utilizzo della struttura per la conservazione a lungo termine di campioni biologici (raccolta, preparazione, conservazione, rilascio e spedizione di campioni) per sperimentazione clinica o progetti di ricerca, anche per i centri collaboratori. Vengono illustrati i processi della banca, le principali attrezzature e soprattutto i sistemi software di monitoraggio delle condizioni ambientali e riempimento automatizzato delle tank di azoto liquido, gestione del flusso dei campioni e posizionamento degli stessi. Ulteriori dettagli sono contenuti nella circostanziata documentazione aggiuntiva richiesta dalla Commissione all'Istituto a seguito della site-visit.

Laboratorio di Virologia al Piano Primo con passaggio nell'area degli analizzatori molecolari high throughput e dei Sequenziatori Genomici (dott.ssa Maria Rosaria Capobianchi, dott.ssa Alessandra Amendola, dott.ssa Concetta Castilletti, dott.ssa Licia Bordi e dott. Fabrizio Carletti)

Il Laboratorio di Virologia è un importante laboratorio ben conosciuto a livello nazionale ed internazionale, dedicato alla diagnosi ed alle attività di ricerca sui virus. Copre tutta la gamma di diagnostica tradizionale e avanzata, che spazia dall'isolamento virale, in condizioni di basso ed elevato (fino al livello 4) biocontenimento, alla sierologia, alla biologia molecolare. Il laboratorio è strettamente integrato con le unità cliniche di gestione dei pazienti e con il servizio di Sorveglianza SERESMI ubicato presso l'INMI, nonché con tutti gli ospedali della Regione; offre un servizio diagnostico in urgenza h24 per tutta la Regione e include lo screening centralizzato dei donatori di organo, il testing immediato nei possibili casi di esposizione a patogeni virali e, di recente, ha centralizzato tutte le diagnosi di neuropatologie ad eziologia infettiva.

La visita è focalizzata su due sezioni del laboratorio, quella di biologia molecolare ad alta automazione, dedicata al monitoraggio molecolare delle infezioni da HIV, HBV e HCV e che ospita la prima installazione italiana del sistema Panther (Hologic), che è totalmente automatizzato e consente un elevato throughput, e quella relativa alla facility "sequenziamento Sanger". Tale facility ospita 2 sequenziatori a 16 capillari, uno dei quali è dedicato interamente alla determinazione dei pattern mutazionali di HIV responsabili di resistenza ai farmaci antiretrovirali, nonché alla determinazione delle sequenze virali deputate al tropismo dei ceppi HIV isolati da pazienti.

La Commissione ha riscontrato durante la visita un'alta densità strumentale e chiede all'Istituto quali soluzioni abbia intenzione di adottare in merito. L'Istituto informa che la sezione di sequenziamento è di prossima dislocazione presso il Padiglione Del Vecchio, dove è ubicata la core facility di sequenziamento massivo, con la quale vi è una naturale esigenza di prossimità fisica. Tale dislocazione permetterà un migliore uso degli spazi attualmente molto affollati.

Nuovo Edificio Alto Isolamento

Visita ai Laboratori BLS4 del nuovo Edificio Alto Isolamento (sono presenti altre ai rappresentanti dell'Istituto Antonino Di Caro, Emanuele Nicastri e Maria Capobianchi, anche l'ing. Marco Rinaldelli, responsabile della costruzione della struttura per la Protezione Civile)

L'ing. Rinaldelli illustra la storia dell'edificio, ancora in costruzione, e le sue numerose vicissitudini fino alla sua presa in carico diretta da parte della protezione civile. L'edificio è stato costruito tenendo conto anche delle esperienze di costruzione di altri partner internazionali e necessita di supporto economico per garantirne l'attivazione e la sostenibilità. Al suo interno sono presenti 10 moduli di alto isolamento per la degenza dei pazienti e laboratori ad alto biocontenimento di livello 3 e 4. La struttura viene illustrata e fatta visitare direttamente dall'ing. Rinaldelli e dai suoi collaboratori che mostrano i risultati finora ottenuti. L'edificio è stato oggetto di visita da parte di numerose delegazioni di esperti internazionali ed ha suscitato l'interesse dell'OMS. La Protezione Civile mostra un cronoprogramma per il completamento dell'edificio che prevede a breve la sua consegna all'INMI e si mostra, comunque, disponibile ad affiancare l'Istituto nelle fasi iniziali del suo avviamento. Un piano relativo all'utilizzo dell'edificio e alle risorse necessarie a tal fine è stato presentato dall'Istituto alle autorità sanitarie regionali e al Ministero della Salute.

Una più ampia descrizione del piano medesimo è illustrata nella documentazione richiesta dalla Commissione ministeriale a seguito della site visit, in cui le caratteristiche strutturali e funzionali vengono ulteriormente delucidate dettagliatamente. Nella relazione viene evidenziato che la struttura è dotata di un'accettazione dedicata con separazione dei percorsi, di un'area di decontaminazione di persone, cose e mezzi di trasporto, di un accesso dedicato sia per quanto riguarda le sale visita che le stanze di osservazione. La struttura presenta, altresì, una propria autonomia funzionale anche per quanto concerne la gestione degli accertamenti diagnostici e terapeutici (radiologia, laboratorio di biocontenimento, unità di terapia intensiva, etc.), un'area di contumacia del personale di assistenza e dei contatti a rischio, di strutture per l'eliminazione dei rifiuti pericolosi, un numero limitato di posti letto, anche a causa degli elevati costi di realizzazione, gestione e manutenzione.

La struttura è dotata di stanze singole dotate di servizi igienici ed aree per la vestizione degli operatori sanitari, a pressione negativa, con sistemi di condizionamento che consentano almeno 12 ricambi d'aria/h con filtrazione assoluta (HEPA) terminale. Inoltre, vengono descritti i locali di degenza della struttura HLIU collocata su due piani.

Il piano terreno è stato concepito al fine di accogliere pazienti affetti da patologie altamente contagiose (ad esempio, Ebola) ed in ognuna delle 10 stanze sono garantiti 15 ricambi d'aria/h con filtro HEPA. Complessivamente, ciascuna stanza è dotata di particolari tecnologie, come per una unità singola di terapia intensiva. Le stanze sono dotate di singolo e separato percorso di accesso e di uscita per gli operatori ulteriormente distinto dal percorso di accesso per i pazienti; sono presenti porte interbloccate, docce di decontaminazione per gli operatori, autoclave per i materiali sporchi, e pass-box UV per i materiali puliti. Sono stati realizzati locali per la sorveglianza a distanza dei pazienti e percorsi separati per materiali, persone e cose in regime di bio-sicurezza.

Il secondo piano è stato progettato con l'obiettivo di attuare una sorveglianza quarantena di contatti/esposti a patologie altamente contagiose ed ognuna delle 20 stanze è stata dotata di

sistemi di controllo della pressione negativa eventualmente riconvertibile in positiva per ognuno dei tre blocchi. La struttura è assimilabile per tipologia costruttiva a quella di un reparto di degenza per patologie infettive, ma potenzialmente trasformabile in parte per l'isolamento protettivo di immunodepressi.

Il piano terreno è strutturalmente complesso a causa dei percorsi progettati per garantire la massima sicurezza agli operatori sanitari; il primo piano è di più agevole operatività. Oltre al percorso degli operatori, nella relazione richiesta all'Istituto da parte della Commissione, sono descritti il percorso degli operatori, il controllo monitorizzato dei flussi d'aria, il sistema di vestizione degli operatori sanitari con dispositivi ad elevato rischio. Il percorso del personale che entra nella stanza (percorso pulito) è strutturalmente differenziato da quello di uscita per lasciare la stanza del paziente (percorso sporco) e che è dotato di doccia per la decontaminazione. I percorsi di ingresso e uscita degli operatori sanitari sono inoltre distinti dal percorso di ingresso ed uscita del paziente che è regolato elettronicamente attraverso un sistema di stanza filtro a pressione negativa.

L'area inoltre è idonea all'eventuale installazione di isolatori all'interno dei quali può essere effettuata l'assistenza senza indossare speciali dispositivi di protezione (es. box di alto isolamento).

Infine, la relazione contiene una circostanziata descrizione dei laboratori di HLIU. Infatti, ai fini di supportare le attività diagnostiche dei ricoverati ed in generale quelle nazionali nell'ambito dei patogeni ad alta pericolosità, è previsto nell'edificio un'area di laboratorio ad alto biocontenimento (BSL3 e BSL4) ed una BSL2, quest'ultima dedicata principalmente ai test molecolari da eseguirsi solamente su campioni precedentemente inattivati.

L'Istituto fa presente alla Commissione che è stato predisposto un piano per l'avvio delle attività di laboratorio che, tuttavia, presuppone ulteriori finanziamenti dedicati per garantirne la sostenibilità nel tempo.

Visita al Padiglione Del Vecchio ed in particolare:

Proteomica (presenti dott. Gianmaria Fimia e dott.ssa Fabiola Ciccocanti)

Il dott. Gianmaria Fimia descrive ai Commissari la Core Facility di Proteomica illustrando la strumentazione in dotazione e le principali linee di ricerca basate sulle analisi proteomiche. Un primo filone ha come obiettivo l'identificazione di biomarcatori di patogenesi o di risposta alla terapia nelle principali infezioni croniche. Inoltre, la tecnologia proteomica è utilizzata per studiare nei suoi molteplici aspetti l'interazione ospite-parassita. Questi studi hanno portato a definire sia nuovi meccanismi molecolari alla base della risposta autofagica alle infezioni intracellulari, che le modalità di comunicazione tra tessuti basate su vescicole extracellulari denominate esosomi, che vengono ad essere alterate in corso di infezione e in risposta alle relative terapie.

Simili approcci metodologici sono anche stati applicati per caratterizzare interazioni dirette tra proteine dei patogeni e le proteine della cellula ospite, permettendo in tal modo, ad esempio nel caso della proteina NS5A di HCV, di caratterizzare nuovi regolatori della risposta antivirale.

A tal riguardo, la dott.ssa Fabiola Ciccocanti illustra gli avanzamenti di performance sperimentali che sono stati possibili grazie alla recente acquisizione dello spettrometro Q-Exactive che, in virtù delle elevate prestazioni di sensibilità e processività, permette di processare in unico

esperimento fino a 60 campioni biologici, ottenendo una copertura del proteoma di ogni campione analizzato di oltre il migliaio di proteine.

La Commissione chiede quindi informazioni sulle caratteristiche delle strumentazioni, sui protocolli utilizzati per la preparazione dei campioni biologici e sui software utilizzati per l'analisi dei dati.

Laboratorio di Next Generation Sequencing (dott.ssa Maria Capobianchi e dott.ssa Barbara Bartolini)

La core facility "Massively Parallel Sequencing" è stata istituita alla fine del 2007 in seguito all'acquisto della piattaforma GS-FLX 454 (Roche). Dopo la dismissione della piattaforma da parte della Roche, avvenuta alla fine del 2017, la struttura è stata equipaggiata con la piattaforma ION S5 (Thermo Fisher Scientific). Come corollario, sono presenti uno preparatore di librerie Ion Chef (che automatizza completamente la preparazione della libreria) e una serie di attrezzature ancillari: Agilent Bioanalyzer, PicoGreen fluorimetro, Qubit fluorimetro, E-Gel Power Snap System. La facility è inoltre dotata del sequenziatore genomico MinION (Oxford Nanopore), che ha rivoluzionato il mondo del sequenziamento, grazie alle sue dimensioni estremamente ridotte e alla sua alimentazione via USB che ne consentono l'utilizzo anche in condizioni "disagiate". Infatti è stato usato con successo durante la recente epidemia di Ebola in Africa.

La facility dello Spallanzani copre l'intero flusso di lavoro, a partire dalle fasi analitiche di preparazione, amplificazione e sequenziamento del campione fino all'analisi bioinformatica. L'analisi bioinformatica comprende diversi aspetti quali la correzione, la mappatura ed il controllo delle sequenze, l'identificazione delle quasispecie, il calcolo della diversità genetica, la ricostruzione di interi genomi virali/microbici o l'identificazione di patogeni sconosciuti presenti nel campione, sia mediante approccio shotgun che mediante approccio amplicon (16S) e l'analisi filogenetica delle sequenze ottenute.

Nel corso della visita i ricercatori hanno anche illustrato come le recenti applicazioni ai genomi batterici, in particolare al micobatterio, consentano di descrivere le relazioni filogenetiche fra i ceppi e di ricostruire catene di trasmissione. Tali studi assumono rilevanza nel controllo delle infezioni nosocomiali e dei focolai epidemici.

Ricerca traslazionale (presenti: dott.sse Delia Goletti, Alessandra Romagnoli e Elisa Petruccioli, Francesca Tamarozzi e Linda Petrone)

La dott.ssa Delia Goletti spiega che l'unità di "Ricerca Traslazionale" si occupa di svolgere attività di ricerca sperimentale per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici per le malattie infettive promuovendo e partecipando alla conduzione di studi clinici nazionali ed internazionali. L'unità è focalizzata sullo studio di tubercolosi e Echinococcosi cistica. Sulla tubercolosi vengono studiati biomarcatori utili a definire con test rapidi ed accurati i vari stadi di infezione/malattia. I progetti sono realizzati tramite il supporto di numerose collaborazioni nazionali ed internazionali (India, Paraguay, Bangladesh, Uganda, Tanzania, Sudafrica) Le dott.sse Petruccioli e Romagnoli spiegano che si è anche interessati a capire l'impatto di *M. tuberculosis* sul processo autofagico in macrofagi umani infettati con ceppi filogenetici diversi di *M. tuberculosis*, a correlare i dati

ottenuti con la valutazione della risposta citochinica e chemochinica, a valutare la clearance o persistenza di *M. tuberculosis* all'interno del fagosoma e dell'autofagolisosoma. Nell'insieme questi dati sono utili per la comprensione della patogenesi della malattia tubercolare e per sviluppare nuove strategie terapeutiche che abbiano come obiettivo la modulazione del processo autofagico.

Le dott.sse Tamarozzi e Petrone sintetizzano le attività sull'Echinococcosi cistica. Per questa patologia la sierologia è complementare all'ecografia, ma i test disponibili sono insoddisfacenti per la stadiazione e non utili per il follow-up. Sintetizzano i risultati ottenuti per la messa a punto di un test in vitro su sangue intero per la rilevazione della risposta T specifica a *Echinococcus granulosus* che permette di definire le fasi attive da quelle inattive della malattia. Il test è in corso di validazione.

Immunologia Cellulare (presenti dott.sse Chiara Agrati e Alessandra Sacchi)

Il Laboratorio di Immunologia Cellulare e Farmacologia svolge attività diagnostica e di ricerca in campo immunologico e farmacologico. L'attività diagnostica si articola in tre diverse sezioni: la citofluorimetria che esegue la tipizzazione linfocitaria standard e avanzata nei pazienti con infezione da HIV, il quantiferon che esegue un test IGRA per valutare la risposta cellulo-mediata al *M. Tuberculosis* e la farmacologia che esegue il dosaggio di antivirali. L'attività di ricerca si articola su diversi progetti volti alla definizione dei processi di risposta immunitaria nel contesto della protezione/patogenesi delle malattie infettive (acute, croniche e emergenti). In particolare, nelle linee di ricerca sui virus emergenti, l'unità sta lavorando a numerosi progetti, tra cui: analisi della immuno-patogenesi delle infezioni virali emergenti; risposta immunitaria innata e adattativa in corso di arbovirosi; modulazione della risposta immune nella placenta e impatto sulla trasmissione verticale. Nell'ambito della linea di ricerca sull'HIV si sta lavorando ai seguenti progetti: omeostasi immunitaria e immuno-senescenza nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale; ruolo delle cellule staminali ematopoietiche nei processi di immuno-ricostituzione e impatto dell'infiammazione sulla loro funzionalità. Nell'ambito della linea di ricerca HCV si sta lavorando ai seguenti progetti: proprietà immuno-modulatorie degli esosomi ottenuti dal siero di pazienti HCV; effetto della terapia con DAA sul ripristino dell'omeostasi immunitaria nei pazienti con infezione da HCV.

L'unità dispone e gestisce la core facility "citofluorimetria a flusso" che è dotata di 2 citofluorimetri dedicati all'attività di routine e di 4 citofluorimetri dedicati alla ricerca. Questa strumentazione, che necessita di urgente adeguamento tecnologico, è utilizzata dal personale dell'unità, ma è anche a disposizione per gruppi di ricerca interni ed esterni. Il personale dell'unità provvede al mantenimento e alla formazione del personale interessato all'utilizzo delle strumentazioni.

La Commissione chiede il numero di addetti all'unità e viene risposto che tale unità è costituita da un responsabile, un dirigente biologo, due tecnici di laboratorio dipendenti e sei ricercatori a contratto (5 biologi e 1 chimico).

A seguito della site visit, la Commissione ha richiesto all'Istituto di inviare, per i singoli punti, la seguente documentazione:

1. sintesi del conto economico generale;
2. sintesi dello stato dell'arte delle trattative con la Regione finalizzato al superamento della grave situazione economica;
3. sintesi delle presentazioni dei laboratori/reparti che sono stati visitati, nelle quali siano indicate le attività svolte, le apparecchiature, il team che vi lavora
4. sintetica descrizione della nuova struttura dedicata all'alto isolamento" compresa la descrizione dei relativi percorsi, con particolare riferimento a quelli di accesso (filtri personale, pazienti, apparecchiature, materiale);
5. sintetica relazione sulle certificazioni con invio dei relativi certificati;
6. sintetica relazione sulle procedure di smaltimento delle varie tipologie di rifiuti solidi e liquidi;
7. sintetica relazione sulle procedure di risk management per la tutela di pazienti ed operatori;
8. descrizione sintetica della biobanca con i relativi processi;
9. sintetica descrizione dei progetti di ammodernamento delle strutture dei reparti, delle apparecchiature e della strumentazione informatica anche della parte sanitaria
10. Sintetica descrizione del progetto presentato alla Regione Lazio per la futura collocazione dei laboratori.

In merito ai suddetti punti, l'Istituto ha trasmesso la documentazione richiesta con email del 22 ottobre 2018 (punti 1,3,4,5,6,7,8,9,10) e con successiva nota del 5 novembre 2018 (punto 2).

La Commissione rileva che la documentazione predisposta dall'Istituto su specifica richiesta della medesima è completa e predisposta fino ai minimi dettagli. Le singole relazioni numerate da 1 a 10 rappresentano una importante fonte di informazioni integrative di dettaglio ai fini della valutazione conclusiva dell'Istituto.

4. Discussione e conclusione della Commissione.

La Commissione, prendendo atto dell'organigramma, della struttura organizzativa nonché dell'attività scientifica dell'IRCCS, ha acquisito elementi di giudizio sull'attività clinica e sulla produzione scientifica 2016-2017. Facendo seguito alle disposizioni ministeriali in materia, ha preso visione delle relazioni e degli allegati presentati dall'Istituto, valutandone la loro aderenza alla check-list ministeriale. L'esame della documentazione sottoposta, così come integrati a seguito di espressa richiesta della commissione dopo la site-visit, la presentazione dell'Istituto, i colloqui durante la visita e l'ispezione diretta di alcune delle strutture cliniche e di ricerca presso l'istituto, nonché le varie relazioni predisposte dall'Istituto su richiesta della Commissione, hanno permesso alla medesima di valutare la quantità e la qualità delle attività assistenziali e di ricerca realizzate nel biennio in esame.

La Commissione prende atto che il problema di base dell'Istituto sia il problema del grave disavanzo risultante dal conto economico del biennio valutato. Tale criticità si ripercuote

negativamente sui processi organizzativo-gestionali (informatizzazione), su alcune rilevanti carenze strutturali e impiantistiche, in particolare quelle che comportano i ricambi d'aria necessari, e di rinnovo del parco apparecchiature complesse (apparecchi di vecchia data).

La Commissione esprime preoccupazione per il ridotto numero di ricercatori e per la mancanza di un'unità operativa dedicata alla ricerca ed apprezza, nello stesso tempo, l'importante attività di ricerca e attività clinica di eccellenza erogata dall'Istituto nonostante le rilevanti criticità.

La Commissione ritiene che soltanto attraverso un adeguato piano strategico aziendale condiviso con la Regione e con gli organismi nazionali competenti e la garanzia di un congruo finanziamento delle attività istituzionali dell'Istituto vengano create le condizioni per mantenere e migliorare il livello qualitativo delle prestazioni cliniche.

A tale riguardo, la Commissione sottolinea che l'Istituto è una struttura essenziale della sanità pubblica a valenza mondiale, svolgendo un ruolo di fondamentale importanza nell'ambito delle grandi emergenze infettivologiche internazionali. In tali casi, l'Istituto interagisce con vari interlocutori, quali il Ministero degli Esteri, il Ministero dell'Interno, la Protezione civile ed altri.

Onde non compromettere, in futuro, l'attività clinico-assistenziale di eccellenza e di prevenzione dell'Istituto, la Commissione ritiene improcrastinabile la soluzione del grave problema finanziario, come già evidenziato dalla precedente Commissione ministeriale, ma il cui invito non ha avuto alcun riscontro.

La Commissione ritiene che soltanto il superamento del problema economico, nell'ambito di un nuovo piano strategico-industriale condiviso tra le parti, metterà l'Istituto nelle condizioni di superare le criticità strutturali rimaste invariate, l'adeguamento impiantistico, l'informatizzazione di tutte le attività clinico-assistenziali e di ricerca scientifica, il rinnovo graduale del parco apparecchiature e, non per ultimo, la dotazione del personale necessario per far fronte a tutte le esigenze assistenziali e di ricerca scientifica.

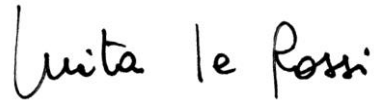
Con riferimento agli aspetti clinico-assistenziali, la Commissione rileva, inoltre, come l'Istituto raggiunga allo stato attuale ottimi standard ed abbia la capacità di fronteggiare eventuali sfide ed emergenze sanitarie che dovessero presentarsi in un futuro anche immediato.

Per quanto concerne l'attività di ricerca, i prodotti nelle quattro linee di ricerca presentate sono molto buoni, con punte di eccellenza. Le tematiche sono aggiornate e gli obiettivi importanti e in larga parte innovativi. La Commissione, pur riconoscendo le difficoltà legate agli aspetti economici strutturali e mancato turnover del personale atto alla ricerca, raccomanda di dare migliore visibilità ai prodotti della ricerca, anche se a scapito della numerosità, cercando di pubblicarli su riviste di pertinenza con più alto Impact Factor, di modo che aumenti la possibilità del loro riconoscimento a livello internazionale.

Riguardo alla capacità di attrarre risorse per la ricerca, la Commissione invita l'Istituto ad una maggiore partecipazione ai progetti europei.

In considerazione delle sopra esposte valutazioni e delle esplicite raccomandazioni, con particolare riferimento al superamento del problema economico nell'ambito di un efficace piano strategico aziendale innovativo e condiviso tra le parti, la Commissione ritiene che siano soddisfatte le condizioni affinché l'istituto conservi il riconoscimento quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico nella disciplina di "malattie infettive".

Prof.ssa Anita De Rossi



Prof. Andrea Cossarizza

Dott. Karl Albert Kob

