



**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 Ospedale San Raffaele S.r.l. di***

***Milano***

In data 12 giugno 2019, alle ore 9,30 la Commissione ministeriale, nominata con D.D. 8 marzo 2019, ha visitato l'IRCCS Ospedale San Raffaele S.r.l. (d'ora in poi denominato "Istituto"), candidato alla conferma quale IRCCS, nella disciplina di "medicina molecolare", presso le sedi di Milano, in via Ogettina 60 (sede legale) e via Stamira d'Ancona 20 (San Raffaele Turro).

La commissione ministeriale di valutazione era costituita da:

- prof. Paolo Pinton
- prof. Paolo Verdecchia
- dr.ssa Franca Serafini.

Partecipano ai lavori della Commissione i seguenti rappresentanti istituzionali:

- 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 e dott.ssa Maria Luisa D'Agostino- funzionario giuridico
- Dott. Adriano Papale dell'INAIL (ex Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro)

In rappresentanza della Regione Lombardia, la Dr.ssa Mariella De Biase

Per l'Istituto erano, altresì, presenti:

- l'Amministratore delegato Ing. Elena Bottinelli, il direttore operativo area ricerca, Dott.ssa Anna Flavia d'Amelio Einaudi, il direttore sanitario dell'azienda Dott. Alberto Ambrosio, il direttore scientifico Prof. Gianvito Martino.

Durante la visita sono intervenuti, inoltre, i Direttori di Divisioni e Centri di ricerca, come di seguito riportato.

Alle ore 9,30 l'Amministratore delegato, Ing. Elena Bottinelli, porge un saluto di benvenuto ai presenti e procede ad una breve introduzione sull'organizzazione e sull'attività di ricerca ed assistenziale dell'IRCCS Ospedale San Raffaele s.r.l. Successivamente, passa la parola al Direttore Sanitario dell'Azienda Dott. Alberto Ambrosio ed infine al Direttore Scientifico Prof. Gianvito Martino.

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

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 2) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto
- 3) Integrazione apportata dall'istituto a seguito delle richieste formulate durante la Site-Visit dalla Commissione
- 4) Incontro di sintesi riservato ai Commissari e conclusioni

## **1. Esame e discussione preliminare dei documenti**

Al riguardo, la Commissione prende visione a campione della relazione e degli allegati predisposti ai sensi del D.M. 14 marzo 2013 dall'Istituto, e che sono agli atti della Direzione generale della Ricerca e dell'Innovazione in sanità del Ministero della salute.

Quanto di seguito riportato, si evince dalla suddetta documentazione e dalle relazioni presentate in data odierna dal Direttore Sanitario, Dott. Alberto Ambrosio e dal Direttore Scientifico del San Raffaele, Prof. Gianvito Martino.

## 1.A Organizzazione generale

- L'Ospedale San Raffaele gode della personalità giuridica di diritto privato e, delle varie sedi in cui insiste, chiede la conferma del carattere scientifico delle sedi di Milano, via Olgettina 60 (sede legale) e della sede Turro di via Stamira d'Ancona, 20.
- La struttura Direzionale dell'Istituto prevede un Consiglio di Amministrazione, un Presidente con rappresentanza legale, il Prof. Gabriele Pelissero, un Amministratore delegato, l'ing. Elena Bottinelli, che ha responsabilità e poteri di ordinaria amministrazione e gestione. Nell'organigramma della struttura sono presenti, altresì, un Direttore Scientifico, un Direttore Operativo Area ricerca cui è affidata la gestione e il coordinamento operativo e gestionale delle attività di ricerca, un Vice Direttore Operativo Area ricerca e un Direttore Sanitario dell'Azienda cui è affidato il coordinamento delle attività assistenziali comprese quelle della sede di Turro.
- Per quanto riguarda la struttura organizzativo - gestionale dell'Istituto, si precisa che l'area sanitaria è articolata in Unità Operative specialistiche raggruppate in aree cliniche, mentre l'Area ricerca è organizzata in cinque Divisioni di ricerca, in tre Centri di ricerca e in 4 Istituti di Ricerca. Le Divisioni di ricerca aggregano attività di ricerca che possono configurarsi anche come Istituti di Ricerca su fisiopatologia di cellule, organi e sistemi e su nuovi approcci per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie; i Centri di Ricerca invece aggregano attività di ricerca ad alto contenuto tecnologico e possono anche promuovere e organizzare attività di servizio sia alle strutture interne che verso terzi.

Il modello di integrazione tra le Divisione/Centri di Ricerca/Istituti di Ricerca e le aree cliniche è quello "a matrice", per cui una Divisione di Ricerca ha un'attività trasversale ad uno o più aree e il Centro di ricerca a causa della sua valenza tecnologica ha un'attività trasversale a tutte le divisioni di ricerca e le aree cliniche. Anche le attività cliniche sono strettamente connesse con le attività di ricerca scientifica che si svolgono nelle Divisioni o Centri di Ricerca.

L'Istituto consta di 1340 posti letto accreditati SSR, compresi day hospital e day surgery, di cui: riferibili alla disciplina di riconoscimento sono 1307, 1036 p.l. ordinari presso la sede di via Olgettina e 271 presso la sede di Turro.

- Il personale dell'Istituto risulta costituito da 4.707 unità, considerando complessivamente quelle impegnate in ospedale, nei laboratori di ricerca e negli uffici amministrativi. E unità 738 sono dedicate all'attività di ricerca.

L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo pieno o tempo definito) è presente nella documentazione.

- Per quanto riguarda la tematicità dell'Istituto, l'Istituto è stato confermato per la disciplina "medicina molecolare" con D.M. 7 dicembre 2016.
- Per quanto riguarda gli accreditamenti regionali, la Commissione osserva che a seguito del conferimento del ramo d'Azienda delle attività sanitarie e di Ricerca scientifica dalla Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor all' Ospedale San Raffaele srl, sono stati in data 11.5.2012 contestualmente trasferiti tutti gli accreditamenti e le autorizzazioni originariamente in capo alla Fondazione con deliberazione ASL di Milano 697 del 11.05.2012 e presa d'atto DG Sanità Regione Lombardia H1.2012.0015138. La Regione Lombardia dal 1999 ha rilasciato l'accredito all'allora Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor per la Struttura Sanitaria di via Olgettina 60, e per la Casa di Cura privata "Ville Turro", successivamente ride-nominata Casa di Cura San Raffaele Turro, iscritte entrambe nel "Registro regionale delle Strut-

ture Accreditate”, rispettivamente con delibera n° VI/47093 del 17.12.99 e n°. VI/47511 del 29.12.99.

- La commissione rileva, inoltre, che il Sistema qualità aziendale è certificato con certificazione UNI EN ISO 9001:2015. Tra le altre certificazioni emergono l’accreditamento JACIE del Programma Trapianto Cellule Staminali (Certificato n° 447 del 11.08.2014), l’accreditamento EFI (European Federation for Immunogenetics) del Laboratorio di Immunogenetica (certificato n. 07-IT-010.990), l’accreditamento GITMO 2015 del Programma di trapianto di Midollo Osseo e Cellule Staminali del San Raffaele – Programma di Trapianto CIC 813 di Milano, l’accreditamento UNICEF di Fase 2 – Ospedale Amico dei Bambino, l’accreditamento Professionale FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche) del Centro Trombosi cod. 26 e l’accreditamento Professionale SICT (società italiana di chirurgia toracica) della UO di chirurgia toracica n. 007 /SICT.

### 1.B Dati macroeconomici

Relativamente ai risultati economici di seguito si riporta lo schema del conto economico degli anni 2016 e 2017, che chiudono rispettivamente il primo in attivo e il secondo in perdita come evidenzia l’unita tabella:

Conto Economico Dati in €	31/12/2016	31/12/2017
Ricavi delle Prestazioni	525.706.909	551.447.447
Contributi in c/to es.	38.756.247	42.625.225
Altri Proventi	38.202.469	42.993.314
<b>Totale Valore Produzione</b>	<b>602.665.624</b>	<b>637.065.987</b>
Materiali di consumo	(180.655.022)	(195.415.733)
Servizi	(100.220.203)	(102.117.054)
Godimento beni di terzi	(12.072.657)	(11.774.024)
Costo del personale	(213.466.586)	(221.755.232)
Ammortamenti imm.ni immateriali	(8.972.277)	(9.489.124)
Ammortamenti imm.ni materiali	(33.708.072)	(34.313.200)
Svalutazione crediti	(697.616)	(935.131)
Variazioni rimanenze	1.718.939	(641.683)
Accantonamenti rischi	(926.011)	(7.683.870)
Accantonamenti vari	(2.373.132)	(5.029.258)
Oneri diversi di gestione	(42.179.420)	(42.594.070)
<b>Totale Costi Produzione</b>	<b>(593.552.057)</b>	<b>(631.748.380)</b>
<b>MARGINE OPERATIVO NETTO</b>	<b>9.113.567</b>	<b>5.317.606</b>
Proventi finanziari	1.394.035	144.000
Oneri finanziari	(8.683.118)	(8.070.810)
Utili e perdite su cambi	1.523	(91.271)
<b>ONERI FINANZIARI NETTI</b>	<b>(7.287.560)</b>	<b>(8.018.080)</b>
<b>RETTIFICHE DI VALORE</b>	<b>0</b>	<b>131.784</b>
<b>UTILE (PERDITA) ANTE IMPOSTE</b>	<b>1.826.007</b>	<b>(2.568.690)</b>
Imposte correnti / differite	(1.796.219)	(937.388)
<b>RISULTATO NETTO</b>	<b>29.789</b>	<b>(3.506.078)</b>

Riguardo al risultato negativo del conto economico del 2017, l’Istituto ha precisato che il risultato negativo è principalmente conseguente ad un accantonamento straordinario di euro 1,9 milioni per eventuale soccombenza in una causa relativa alla gestione dei parcheggi sotterranei presso la

struttura ospedaliera. Sono state registrate ulteriori sopravvenienze varie ed in particolare euro 2,1 milioni relativa ai farmaci File F che tuttavia attiene alla normale attività gestionale.

Per quanto riguarda l'anno 2018, a seguito di apposita richiesta formulata dalla Commissione, l'Istituto ha rappresentato che il relativo conto economico chiude con una perdita di € 2.102.168,00.

Tutti i bilanci d'esercizio del 2016, 2017 e 2018 sono certificati dalla società di revisione indipendente PricewaterhouseCoopers S.p.A.

Per quanto riguarda, poi, il bilancio sezionale della ricerca degli anni 2016-2017 si riportano i seguenti risultati:

<b>Contributi e costi ricerca</b>	<b>Anno 2016</b>	<b>Anno 2017</b>
<b>Totale contributi ricerca</b>	<b>60.503.653,14</b>	<b>70.300.806,95</b>
Costi diretti ricerca	47.852.523,63	55.180.383,27
Costi indiretti ricerca	11.790.557,69	12.963.855,51
<b>Totale costi ricerca</b>	<b>59.643.081,2</b>	<b>68.144.238,7</b>
<b>Risultato finale</b>	<b>860.571,82</b>	<b>2.156.568,17</b>

Per l'anno 2018 il bilancio sezionale della ricerca chiude con una perdita di € 2.359.330,30.

Riguardo al rapporto costi/ricavi degli esercizi sopra riportati per la ricerca scientifica che prevedono degli avanzi, la commissione chiede che le vengano forniti, sia verbalmente che per iscritto, i necessari chiarimenti.

L'Istituto precisa che per il 2016 e 2017 la rappresentazione comprende le sopravvenienze attive e passive ma, per mero errore materiale, non tiene conto dei costi interni tra area ricerca e area sanitaria (prevalentemente addebito forfettario per sperimentazioni sponsorizzate) che valgono per il 2016 k€ 3.473 e per il 2017 k€ 4.142. Inoltre si evidenzia che per il 2017, ci sono k€ 1.767 di Ricavi Royalties che non sono state oggetto di risconto.

### 1.C L'attività assistenziale

L'attività assistenziale è stata illustrata dal Direttore Sanitario dell'Azienda, Dott. Ambrosio e anche dall'Amministratore Delegato, Ing. Bottinelli.

Viene sottolineato che l'Ospedale San Raffaele è un policlinico accreditato con il Servizio Sanitario Nazionale, dotato di oltre cinquanta discipline specialistiche cliniche. Viene rappresentato dal Direttore Sanitario come l'Ospedale San Raffaele nonostante sia una struttura privata è un ospedale generale scientifico e universitario che ha tutte le specialità, è sede di DEA di II livello, è punto di riferimento per più di 3.000 pazienti in quanto sono centro Trapianti, ospedale oncologico e ospedale delle malattie rare.

Inoltre l'Ing. Bottinelli precisa come il San Raffaele sia un ospedale ad alta tecnologia che negli anni ha puntato all'acquisizione di nuove apparecchiature e che ad oggi è dotato tra l'altro di 31 Sale

operatorie high-tech di cui 1 ibrida, di 31 Posti letto in Terapia Intensiva, di 4 Robot chirurgici, di un Cyber Knife e una PET-MRI.

Da confronti nazionali l'OSR per volume di attività risulta primo per determinate attività come per Aneurisma aorta addominale non rotto, Rivascolarizzazione carotidea: ricoveri totali e endoarterectomia, TM Prostata e nei primi posti in altre attività quali la Valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache, TM Esofago, TM fegato, e TM pancreas.

Il San Raffaele è polo didattico assistenziale dell'Università Vita-Salute San Raffaele ed è un centro di emergenza ad alta specialità, dotato di specifico personale dedicato al pronto soccorso.

Al riguardo sia il Direttore Sanitario che l'Amministratore Delegato si soffermano sul *cd.* Iceberg rappresentato dal nuovo polo chirurgico e delle emergenze che rappresenta un tentativo di riorganizzazione per aree omogenee di intensità di cura (alta, media e bassa intensità) volta a superare alcune criticità quali un pronto soccorso obsoleto e percorsi patologie tempo dipendenti subottimali e la frammentazione logistica dei blocchi operatori rispettivamente con la costituzione dell'Ospedale dell'Urgenza Emergenza – DEA di II Livello in continua crescita e con l'Ospedale di riferimento per le Chirurgie ad alta complessità e l'Ospedale Oncologico.

Il predetto nuovo polo chirurgico e delle urgenze del San Raffaele costituirà il nuovo baricentro dell'ospedale e sarà dedicato al pronto soccorso e alle chirurgie dedicate all'urgenza prevedendo anche la terapia intensiva e due piani dedicati alla logistica con la centralizzazione di sterilizzazione e spogliatoi.

Per quanto riguarda i tempi di conclusione dei lavori, viene indicato l'anno 2020 considerato che al momento le opere strutturali sono al 90% essendo stato raggiunto il 7 piano, le opere civili e architettoniche sono al 15% e gli impianti meccanici al 25%.

La sede Turro, che rappresenta il 10% di produzione del San Raffaele, consta di 11 Unità Operative rispetto alle 48 UO della sede di Via Olgettina.

Numero posti letto in regime ordinari e diurno riferibili alla disciplina riconosciuta:

	Degenza Ordinaria	Day Hospital	TOTALE
Totale posti letto accreditati SSR	1267	40	1307
Sede via Olgettina	996	40	1036
Sede Turro	271	0	271

L'attività di ricovero in regime ordinario negli anni 2016 e 2017 è stabile e si attesta nel 2017 su circa 35.306 casi per la sede centrale e su circa 4.400 per la sede di Turro, come si evince dalla seguente tabella:

	2016	2017
Ricoveri ordinari via Olgettina	35.778	35.306
Ricoveri ordinari Turro	4.402	4.460

Ricoveri DH/DS via Olgettina	5.376	5.476
Prestazioni ambulatoriali via Olgettina	1.328.731	1.336.066
Prestazioni ambulatoriali Turro	124.630	121.914

In considerazione dell'eccellenza clinica e della tipologia di casistica trattata, l'Ospedale San Raffaele ha un alto grado di attrazione di pazienti provenienti da altre Regioni.

Al riguardo si riportano le seguenti tabelle:

Sede Centrale	2015		2016		2017	
	Totale Casi	%	Totale Casi	%	Totale Casi	%
<b>RICOVERI ORDINARI</b>						
Lombardia	26.067	74%	26.480	74%	26.356	75%
Altre Regioni	8905	25%	9.203	26%	8.824	25%
Stranieri	113	0%	95	0%	126	0%
	<b>35.085</b>	<b>100%</b>	<b>35.778</b>	<b>100%</b>	<b>35.306</b>	<b>100%</b>

Della sede centrale di via Olgettina è il Dipartimento cardiologico con la maggiore capacità attrattiva, grazie al riconoscimento nazionale ed internazionale dell'attività svolta (Cardiochirurgia, Emodinamica ed Aritmologia in primis), seguita poi dal Dipartimento Testa-Collo e da quello di Chirurgia Generale.

Sede Turro	2015		2016		2017	
	Totale Casi	%	Totale Casi	%	Totale Casi	%
<b>RICOVERI ORDINARI</b>						
Lombardia	3.344	76%	3270	74%	3314	74%
Altre Regioni	1.077	24%	1128	26%	1143	26%
Stranieri	8	0%	8	0%	3	0%
	<b>4.429</b>	<b>100%</b>	<b>4.402</b>	<b>100%</b>	<b>4.460</b>	<b>100%</b>

Il dato della percentuale di attrazione mostra che anche presso la Sede Turro circa un quarto dei pazienti ricoverati proviene da altre Regioni. Contribuisce a richiamare pazienti la dotazione tecnologica delle sale operatorie, grazie alla presenza di due robot chirurgici Da Vinci utilizzati dal Dipartimento di Urologia e la presenza del Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, che può vantare competenze psichiatriche e neurologiche di riferimento per la diagnosi e cura dei disturbi alimentari, delle demenze e del sonno.

Il San Raffaele è Centro di riferimento regionale per le seguenti patologie:

- diabete infantile
- malattie onco-ematologiche (rete ematologica lombarda REL)
- malattia di Alzheimer, demenze non Alzheimer e altri disturbi cognitivi (UVA)
- 135 malattie rare.

L'IRCCS OSR è inoltre centro di riferimento JACIE per il trapianto di midollo osseo e un centro accreditato dal CNT per trapianto di isole pancreatiche.

### Attività formativa

Per quanto riguarda l'attività formativa, negli anni 2016 - 2017 l'Istituto ha riportato gli svariati progetti formativi finalizzati sia all'assistenza che alla ricerca.

L'obiettivo finale rimane comunque quello di migliorare la prevenzione, la diagnosi, la prognosi e la cura delle malattie, così da offrire ai pazienti le migliori cure disponibili, e laddove queste non siano efficaci, anche cure sperimentali d'avanguardia. Per fare questo è necessario continuare a favorire l'interdisciplinarietà e la multi-tematicità.

Interdisciplinarietà e multi-tematicità potranno essere garantite solo dalla formazione, dalla crescita e dal riconoscimento (anche contrattuale) dei medici di domani, i cosiddetti 'physician-scientists' che rappresenteranno l'architrave delle attività di ricerca e delle attività clinico-assistenziali svolte all'interno di un IRCCS.

### 1.D L'attività di ricerca

Il Direttore Scientifico, Prof. Gianvito Martino, presenta l'organizzazione dell'Area di Ricerca dell'Istituto San Raffaele, premettendo che la stessa si articola in 5 Divisioni di ricerca, in 3 aree di ricerca e sviluppo tecnologico definite Centri di ricerca, in Istituti di ricerca monotematici, in aree di ricerca tematiche e in *facilities* di ricerca scientifica che supportano le varie attività.

La ricerca dell'IRCCS OSR è organizzata in aree tematiche – divisioni e centri di ricerca – che vanno dall'ematologia-immunologia/infettivologia alle neuroscienze, dalle malattie metaboliche a quelle cardiovascolari, dai trapianti all'oncologia, dalla medicina rigenerativa alla terapia genica e cellulare, e ancora, dalla genomica alle biotecnologie. La finalità ultima di questa ricerca è identificare, sviluppare e validare nuove e più efficaci strategie di diagnosi e terapia delle malattie oggetto di studio.

Le Divisioni di ricerca quindi sono di Immunologia, trapianti e malattie infettive, di Genetica e biologia cellulare, di Neuroscienze, di Oncologia sperimentale e di Medicina rigenerativa, cellule staminali e terapia genica.

Il modello di integrazione tra le Divisioni/Centri di Ricerca e i Dipartimenti Clinici è quello "a matrice", per cui una Divisione di Ricerca ha un'attività trasversale ad uno o più Dipartimenti Clinici e il Centro di ricerca a causa della sua valenza tecnologica ha un'attività trasversale a tutte le divisioni di ricerca e dipartimenti clinici.

La struttura multidisciplinare, tecnologicamente all'avanguardia e l'interazione continua tra ricerca clinica e ricerca di base, nonché tra ricerca e attività clinica consentono all'Ospedale San Raffaele di identificare nuove e più efficaci strategie di diagnosi e terapia delle malattie oggetto di studio.



Nel suo intervento il Prof. Martino dopo aver ricordato la predetta organizzazione dell'Area di Ricerca e i percorsi di carriera che l'Istituto riconosce ai ricercatori, si sofferma sulle performance dell'OSR in Europa riportando che nell'ambito H2020 anni 2014-2016, 2014-2017e 2014-2018 l'Istituto si è visto finanziare tra l'altro prima 31 poi 44 e poi 66 progetti da Horizon 2020; 2 poi 3 e poi 5 grants ERC e prima 7 poi 12 e quindi 20 MARIE CURIE ACTIONS.

Relativamente alla produzione scientifica nell'ambito della disciplina di riconoscimento, si riporta la seguente tabella:

INDICI RC	2015 (RC2016)	2016 (RC2017)	2017 (RC2018)	2018 (RC2019)
IFN	4.754,50	5.028,30	5.024,60	4.979,61
n pubblicazioni	984	1.073	1.083	953
n ricercatori	528	564 <sup>^</sup>	548 <sup>*</sup>	1218 <sup>°</sup>
IF/ricercatore	13,77	10,44	11,35	10,59
IF/ricercatore con pubblicazioni	14,51	10,66	11,68	10,74
€/IF	2.737,75	2.519,59	2.639,23	2.719,09
finanziamenti non ministeriali enti pubblici/fondazioni	8.544.003,19	6.725.563,21	14.420.937,39	4.870.721,66
finanziamenti enti privati	25.397.924,32	25.094.119,07	27.927.065,96	22.013.974,86
n trial clinici	848	628	729	595
n pazienti	13.452	15.676	18.198	13.700
brevetti e royalties	3.501.443,16	246.584,19	249.395,97	170.633,91
richiesta di finanziamento RC	50.094.000	47.438.055	50.999.707	57.676.171,70
<sup>^</sup> di cui 513 di ricerca				
<sup>*</sup> di cui 486 di ricerca				
<sup>°</sup> di cui 981 di ricerca				

Il Direttore Scientifico sottolinea come il 71% delle pubblicazioni scientifiche sono di ricerca clinica, preclinica e salute, e il 20% è ricerca di base. Inoltre precisa che le seguenti 4 aree di focus della ricerca: cardiovascular diseases, hematology e immunology, neuroscience e oncology e che il 20% delle loro pubblicazioni è nel top del 10% delle pubblicazioni più citate nel mondo.

Ma viene ribadito che l'attività scientifica di OSR si concretizza non solo nella produzione delle predette pubblicazioni/anno su riviste internazionali recensite ma anche, e soprattutto, nelle ricadute che tale ricerca determina in ambito clinico-assistenziale. Tre esempi vengono riportati su tutti: (i) saggi diagnostici (solo nell'area dell'autoimmunità dei 115.000 test/anno che vengono svolti presso Laboratorio Analisi dell'OSR più del 35% è stato sviluppato dai laboratori di ricerca); (II) pannelli Next Generation Sequencing (NGS) finalizzati ad individuare nuove e conosciute mutazioni genetiche per svariate patologie tra cui miopatie, cardiomiopatie, disordini dello sviluppo, tumori ereditari, diabete monogenico, neuropatie diabetiche, sclerosi laterale amiotrofica, immu-

nodeficienze primarie; (III) radioisotopi per medicina nucleare sviluppati e testati internamente, avendo a disposizione una radiofarmacia (ciclotrone)

Inoltre, per quanto riguarda i trials clinici viene rappresentato che dal 2016 in cui risultavano in corso presso l'Istituto circa 700 con 13.000 pazienti arruolati si è passati al 2017 con 729 trials con 18.000 pazienti sino al 2018 con 822 trials con 23.000 pazienti arruolati. Di queste sperimentazioni il 55% sono spontanee (investigator-driven) e il 45% sono sponsorizzate, indicando una volta di più come la traduzione dal laboratorio al letto del malato è una realtà fattuale dell'IRCCS OSR.

Al riguardo si rappresenta che al fine di incrementare le opportunità, la qualità e la gestione delle attività di ricerca clinica è stato istituito un Clinical Trial Center (CTC), il cui obiettivo è quello di integrare e mettere a sistema la gestione di flussi legati alla sperimentazione clinica.

L'IRCCS OSR, ad esempio, è stato il primo centro al mondo a utilizzare nella routine clinica le cellule staminali per il trapianto di cornea o a eseguire un intervento di terapia genica per la cura di una rara immunodeficienza (ADA deficiency).

Sempre nell'ambito della medicina rigenerativa stanno perseguendo svariati progetti di punta - già trasferiti dal laboratorio a letto del malato - che dovrebbero portare negli anni a venire allo sviluppo di terapie innovative per malattie genetiche tutt'ora incurabili quali l'emofilia, la mucopolisaccaridosi, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la talassemia, la leucodistrofia metacromatica e per malattie multifattoriali quali le malattie neuroinfiammatorie (MS, ictus) e neurodegenerative (AD, ALS), il rene policistico, le malattie da accumulo di ferro, le cardiopatie, il diabete ed i tumori sia liquidi (CAR-T nelle leucemie) che solidi (terapia genica).

Le Linee di ricerca dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, riconosciute nel programma triennale 2014-2016 e confermate nel 2017 sono di seguito elencate:

- Linea 1: approcci molecolari e funzionali allo studio delle patologie neurologiche e psichiatriche
- Linea 2: terapie cellulari e molecolari per la medicina rigenerativa
- Linea 3: studio e modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa
- Linea 4: approcci cellulari e molecolari allo studio dei tumori solidi e del sangue
- Linea 5: approcci molecolari e cellulari allo studio e cura delle malattie metaboliche e cardiovascolari
- Linea 6: meccanismi genetici, molecolari e cellulari di malattia e invecchiamento
- Linea 7: genomica proteomica e strutturalistica per lo studio dei meccanismi molecolari di malattia, della risposta ai farmaci e della diagnostica innovativa
- Linea 8: imaging molecolare e cellulare per lo studio delle malattie oncologiche, cardiovascolari e della infiammazione.

Al riguardo si precisa che nella programmazione triennale 2018 - 2020 le Linee di ricerca dell'Istituto riconosciute sono le seguenti cinque:

- Linea di ricerca n.1: approcci di medicina molecolare nelle patologie neurologiche e psichiatriche
- Linea di ricerca n.2: approcci di medicina molecolare nella modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa

- Linea di ricerca n.3: approcci di medicina molecolare nella cura dei tumori solidi e del sangue
- Linea di ricerca n.4: approcci di medicina molecolare nella cura delle malattie metaboliche e cardiovascolari
- Linea di ricerca n.5: approcci di medicina molecolare nella cura delle malattie genetiche e degenerative

La produzione scientifica, grazie all'attività del Technology Transfer Office (TTO), ha generato negli anni 399 brevetti appartenenti a 55 famiglie diverse di cui 331 già licenziati od opzionati.

Per quanto riguarda le banche di materiale biologico/raccolte di campioni presenti in Istituto, viene rappresentato il progetto attualmente in essere di biobanca centralizzata istituzionale, denominato come "Biobanca-OSR", atto ad implementare un percorso di armonizzazione delle attività di raccolta dei campioni biologici, sta gradualmente procedendo verso la strutturazione di un Centro Risorse Biologiche (CRB) istituzionale.

Il CRB inteso come "core centrale" si occupa di gestire e monitorare le attività presenti in istituto, in particolare:

- le raccolte di campioni di tessuti liquidi
- le raccolte di campioni di tessuti solidi
- le modalità di utilizzo del materiale biologico archiviato interfacciandosi per le competenze scientifiche (istituzione di un Board Scientifico di riferimento) con l'Ufficio Ricerche Cliniche per le approvazioni etiche.

Il CRB, avendo stabilito per ogni tipologia di collezione afferente i criteri specifici delle raccolte, sta quindi procedendo alla stesura di Istruzioni Operative Specifiche, nell'ambito di un percorso informato istituzionale.

Il servizio centralizzato si sta occupando del processamento dei campioni per le unità operative che ne hanno necessità e sta gestendo il passaggio da molteplici "collezioni di materiale biologico" presenti in istituto a "biobanche di patologia".

Di seguito si riportano le raccolte di campioni censite nel 2018 presenti presso il San Raffaele, tutte non riconosciute presso il SSR:

- Biobanca Neoplasie Ematologiche
- Biobanca dell'Istituto di Ricerca Urologica (URI) URBBAN
- DRI
- DiabPanc2
- Biobanca della divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive
- Biobanca malattie renali e dell'ipertensione
- Biobanca dell'Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE)
- BIOGASTRO
- Neoplasie Linfocitarie B
- Biobanca dell'Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR)
- Biobanca della U. O. Oncologia Medica

- Biobanca della Endoscopia Bilio-Pancreatica e Ecoendoscopia
- Biobanca della Oncologia Medica- Tumori del Pancreas
- NETBANK
- Biobanca della Chirurgia Generale Epatobiliare
- BCGINEOS
- BIOL-IMMUNO-ALLERGO

## **2. Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto**

La Commissione procede, quindi, alla visita delle seguenti Divisioni di Ricerca, Centri di Ricerca e Unità Operative cliniche presenti nella sede di Via Olgettina 60 e di Via Stamira d'Ancona.

I commissari, nella **sede di Via Olgettina**, vengono accompagnati presso l'Istituto Ricerca Diabete (DRI) diretto dal prof. Lorenzo Piemonti che dispone di una superficie totale di oltre 400 mq di laboratori nell'edificio Dabit1 e che è equipaggiato per la produzione di isole pancreatiche per l'utilizzo clinico approvato dal CNT. La missione del DRI è la cura, la prevenzione del diabete e delle sue complicanze attraverso il raggiungimento di obiettivi scientifici, didattici/formativi e divulgativi.

L'attività di ricerca scientifica del DRI si basa su due programmi definiti strategici ed una serie di progetti di ricerca. I programmi strategici sono:

- a) Previsione e prevenzione di T1D con lo scopo di definire i meccanismi patogenetici di induzione e progressione dell'autoimmunità e sviluppo di strategie per l'arresto/reversione della progressione di T1D.
- b) Rimpiazzo/sostituzione di cellule beta e terapia cellulare nel T1D con lo scopo di sviluppare innovativi sistemi di induzione tolerogenica, di riduzione dell'immunosoppressione e di terapie di rigenerazione cellulare delle isole per prolungare la sopravvivenza di cellule beta native o trapiantate.

Le altre aree di ricerca del DRI sono: resistenza-insulinica, obesità, sindrome metabolica, complicanze del diabete, Cardio-diabete e Tecnologie del diabete.

L'obiettivo finale di tutta l'attività di ricerca svolta al DRI è lo sviluppo di trial clinici atti a testare nuove ipotesi per la cura definitiva della malattia (studi di fase 1 e 2) o a migliorare le attuali terapie (studi di fase 3). A tal fine è tra gli obiettivi del DRI il favorire la collaborazione tra la ricerca accademica e la ricerca industriale.

Tra i laboratori visitati ci si sofferma presso quello del prof. Gianpaolo Zerbini dedicato alle complicanze dell'occhio diabetico, dove vengono studiate le retine del modello animale con diabete.

Il Prof. Pinton sottolinea l'importanza di una continua interazione tra la parte preclinica e quella clinica auspicando incontri congiunti possibilmente documentati da un registro presenze.

La dr.ssa Serafini e il rappresentante INAIL evidenziano carenze strutturali del laboratorio per la presenza di materiale di vetro con rischio che i lavoratori possano rimanere feriti nel caso in cui vadano in frantumi.

La visita prosegue presso il Biomics Center del prof. Giovanni Tonon che sottolinea come il centro conti più di 30 ricercatori e tecnici con un ampio spettro di competenze nell'ambito di statistica, chimica, fisica, informatica, biologia molecolare e medicina e segua più di 1000 progetti di ricerca.

Il Centro, infatti, si prefigge l'obiettivo primario di supportare in maniera trasversale diversi progetti di ricerca attivi nelle varie Divisioni e Istituti, con una particolare enfasi nella traslazionale clinica. In particolare, il Centro sta focalizzandosi sulla genomica, proteomica e metabolomica traslazionale e applicata alla diagnostica, per raggiungere terapia di precisione sulla base del corredo genetico del paziente. Parallelamente l'identificazione di proteine o metaboliti alterati è fondamentale per la descrizione del profilo patologico e per la definizione di nuovi target terapeutici.

Tra le aree che maggiormente stanno beneficiando della ricerca traslazionale del Centro si possono citare:

- genomica del cancro (tumore del polmone, pancreas, colon, esofago, prostata, leucemie)
- neuroscienze (sclerosi multipla, malattie dei neuroni motori)
- malattie genetiche rare
- malattie del sistema immune

Il Centro è inoltre intensamente coinvolto, con un ruolo di supporto didattico, tecnologico e di coordinamento, nelle attività genomiche nel contesto di Reti Nazionali di recente istituzione. Ne è un esempio il contributo da parte del Centro sia sul versante genomico che bioinformatico in Alleanza Contro il Cancro (ACC), dove il Centro supporta le attività di sequenziamento di altri IRCCS italiani. Oltre a quelle nazionali, Biomics è inoltre promotore di varie iniziative internazionali, volte al trasferimento di risultati dalla ricerca di base alla clinica. Ne sono esempio l'Accelerator award finanziato da CRUK e AIRC, coordinato dal direttore del Centro, e alcune iniziative industriali, volte a implementare nella clinica tecniche di single cell genomics e microfluidica.

Si evidenzia poi che il Centro è equipaggiato con sequenziatori di ultima generazione e un cluster per il calcolo parallelo, che consentono di rispondere a tutte le esigenze dell'attività clinica e di ricerca dell'Istituto; nuove piattaforme robotiche che vengono mostrate alla Commissione come quella che riduce di 10 volte il volume della reazione effettuata, abbattendo in tal modo anche i costi.

Di recente è entrato a far parte del Centro il servizio di proteomica e metabolomica (ProMeFa, Proteomics-Metabolomics Facility), con lo scopo di integrare le informazioni di espressione proteica e attivazione metabolica con i dati di genomica/trascrittomica. Il servizio è dotato dello stato dell'arte delle tecnologie nell'ambito della spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare e caratterizzazione delle proteine.

Subito dopo la pausa pranzo, i Commissari insieme al rappresentante dell'INAIL vengono accompagnati presso il Centro di Imaging Sperimentale del che rappresenta come il Centro occupi un'area di 1.603 mq in cui svolgono la loro attività circa 70 ricercatori, organizzati in 3 facilities, 1 gruppo di ricerca, 4 UOC e 4 settori di Ricerca e Sviluppo trasversali. Il gruppo è composto da medici, biologi e chimici specializzati, e da fisici, ingegneri e informatici.

Il prof. Carlo Tacchetti evidenzia, poi, come lo sviluppo di tecniche di imaging innovative sia alla base di alcune delle più grandi scoperte in ambito biomedico degli ultimi due secoli. La stessa pratica medica è mutata nel tempo con l'avvento di tecniche di osservazione più sofisticate, che migliorano diagnosi, prognosi e terapia. Oggigiorno l'acquisizione e l'interpretazione di immagini biomediche, sia di scala nanoscopica o microscopica – per lo studio di singole molecole, cellule o tessuti – che di scala macroscopica – per l'osservazione di un intero organismo (come la TAC, la Ri-

sonanza Magnetica o la PET) – richiedono oggi strumentazioni costose ed elevate competenze multidisciplinari. La missione del CIS è di fornire ai ricercatori dell’Istituto San Raffaele gli strumenti per affrontare questa complessità, grazie alla massa critica di competenze e tecnologie.

Il gruppo di ricerca (Imaging del Cancro) sviluppa e utilizza imaging microscopico per:

- studiare i processi coinvolti nella progressione dei tumori;
- identificare target molecolari sempre in ambito oncologico;
- studiare approcci innovativi di ingegneria dei tessuti.

Le 4 UOC (Fisica sanitaria, Imaging molecolare, Radiologia clinica e sperimentale, Radioterapia ad alta tecnologia) svolgono attività in ambito cardiovascolare, oncologico, urologico e nelle malattie genetiche. In particolare:

- identificare parametri di imaging predittivi e prognostici di specifiche malattie nel singolo paziente,
- ridurre la tossicità e aumentare l’efficacia delle terapie radiologiche,
- valutare i risultati di trattamenti terapeutici sperimentali.

I 4 settori di Ricerca e Sviluppo trasversali, progettano nuove tecnologie e approcci sperimentali in ambito biomedico, in particolare sono stati realizzati:

- un nuovo strumento per la valutazione di farmaci neurologici ad alta resa;
- un nuovo microscopio per l’analisi di singole molecole in cellule in-vivo;
- un apparecchio per l’osservazione di fotoni emessi da radioisotopi.

Hanno inoltre messo a punto nuove tecniche che combinano la microscopia ottica con quella elettronica e formulato nuovi algoritmi per l’analisi di immagini in 3D sia in microscopia che in Imaging diagnostico.

Le 3 facility del Centro offrono strumentazioni e competenze all’avanguardia in varie aree tecnologiche per le esigenze interne all’Istituto e, a pagamento, per enti di ricerca, università o ospedali esterni, funzionando come delle vere e proprie start-up tecnologiche:

- Preclinical Imaging and PET facility – studi in-vivo, condotti su animali, con tecniche di diagnosi e imaging applicate solitamente nell’uomo; per la parte PET effettua studi in vivo metabolici di malattie su modelli animali, offre un servizio di radiofarmacia per la coniugazione di radiofarmaci e di biodistribuzione in campioni
- Advanced Light and Electron Microscopy BioImaging Center – studio della cellula e delle singole molecole mediante microscopia ottica, elettronica o combinata;
- Flow cytometry Resource, Advanced Cytometry Technical Applications Laboratory – analisi e separazione di singole popolazioni cellulari e sub-cellulari mediante una tecnica nota come “citometria a flusso”.

Quindi i Commissari proseguono nella visita recandosi presso il Centro di Eccellenza Risonanza Magnetica ad Alto Campo (CERMAC) del prof. Andrea Falini che sottolinea come la creazione di un Centro di Eccellenza basato sull’impiego di una Risonanza Magnetica ad alto campo abbia avuto come punto di forza iniziale la presenza di personale con elevate competenze in neuroradiologia, neuroimaging funzionale, neurologia, neuroscienze cognitive, psichiatria, neurochirurgia e oncologia, e nell’integrazione di queste discipline con competenze fisiche e ingegneristiche.

L'integrazione fra le diverse afferenze caratterizzate da forte valenza scientifico-culturale ha reso, infatti, vitale ed altamente produttivo dal punto di vista della ricerca, della didattica e della formazione un centro multidisciplinare basato sul neuroimaging.

I principali filoni di studio riguardano:

- sviluppo e validazione clinica di tecniche RM avanzate;
- sviluppo normale e patologico dell'encefalo;
- studio delle funzioni cognitive;
- patologia psichiatrica (depressione, schizofrenia);
- malattie infiammatorie;
- malattie degenerative;
- neuroncologia;
- patologia cerebrovascolare extra- e intracranica;
- patologia dell'orbita e delle vie ottiche.

Afferiscono al Centro diversi gruppi di ricerca formati da medici, psicologi, ingegneri, fisici, statistici e tecnici che formano un pool globale di circa 80 ricercatori. Viene mostrato il magnete ad alto campo (3 TEsla) attorno al quale si sviluppa una struttura di due piani che ospita una sala d'aspetto, una segreteria, uno studio colloqui, una recovery room, la sala magnete con i locali tecnici, la sala consolle e gli studi per il personale dedicato al Centro dotati di tutte le strumentazioni necessarie al post-processing delle immagini ed alle relative elaborazioni.

A seguire la Commissione viene accompagnata presso **la sede di Turro** dove la visita prosegue presso la divisione di Psichiatria inizialmente presso l'unità operativa del Centro disturbi dell'umore della prof. Cristina Colombo che sottolinea come l'intera équipe del centro sia costantemente impegnata nell'attività di ricerca scientifica specifica per i Disturbi dell'umore e come tale attività sia strettamente legata a quella clinica; l'obiettivo è infatti la traslazione dei risultati ottenuti mediante la ricerca in interventi clinici, diagnostici e terapeutici, finalizzati ad una maggiore incisività di cura in un disturbo così diffuso e così invalidante per la vita dei pazienti. Gli scopi della ricerca possono essere così sintetizzati:

- ampliare le conoscenze circa i meccanismi eziopatogenetici sottesi alla patologia;
- ideare e validare strumenti di diagnosi e misurazione per la patologia;
- sperimentare innovazioni nel campo del trattamento della patologia.

Le principali linee di ricerca scientifica sono la psicopatologia dei disturbi dell'umore, la psicofarmacologia clinica e tecniche di potenziamento, la cronobiologia e cronoterapia, la somatoterapia (TMS, tDCS, ECT), la genetica e farmacogenetica con la collaborazione dei biologi dell'Istituto e il neuroimaging funzionale.

Il Centro per i Disturbi dell'umore fornisce assistenza sia di tipo ospedaliero che ambulatoriale. L'Unità Operativa è costituita da 48 posti letto (circa 650 ricoveri all'anno), è di tipo riabilitativo e l'équipe terapeutica è costituita da medici psichiatri, psicologi, educatori professionali e infermieri professionali.

All'interno dell'U.O. vengono effettuati interventi clinici e riabilitativi individualizzati e le differenti figure professionali dell'équipe rispondono con le proprie competenze professionali ai bisogni del paziente. Gli interventi riabilitativi consistono in una serie di attività volte principalmente ad accompagnare i pazienti verso il recupero delle funzioni sospese momentaneamente dalla fase di malattia; in aggiunta e in relazione alle specificità del singolo paziente, vengono effettuati altri interventi riabilitativi di volta in volta definiti durante la degenza. Uno spazio ben definito viene dato agli interventi psicoeducativi in gruppo per i pazienti e anche per i loro familiari al fine di ottenere una maggiore conoscenza e consapevolezza della patologia da cui i pazienti sono affetti.

Gli ambulatori costituiscono il punto di riferimento per la continuità terapeutica: nella pratica clinica, infatti, ciascun paziente viene seguito sempre dallo stesso medico sia in ambulatorio sia durante l'eventuale degenza e ciò facilita grandemente l'adesione dei pazienti al piano terapeutico impostato sia nel breve che nel lungo termine.

Infine i commissari vengono accompagnati presso l'Unità di Psichiatria Generale e Disease Unit per i Disturbi Psicotici del prof. Roberto Cavallaro.

Si rappresenta che l'ambito di attività clinico-assistenziale copre la maggior parte delle patologie psichiatriche (dai disturbi di personalità alle dipendenze alla psicogeriatrica), ma con una specifica e storica specializzazione clinica e di ricerca nel trattamento delle psicosi maggiori, caratterizzate da decadimento cognitivo e funzionale, mirato a ripristinare funzionamento e qualità della vita.

Le principali linee di ricerca riguardano:

- Psicofarmacologia
- Biologia molecolare
- Brain Imaging (in collaborazione con il CERMAC)
- Neuropsicologia clinica e linguistica
- Riabilitazione Neurocognitiva
- Sviluppo di tecniche di riabilitazione di social cognition e metacognition
- Sindromi metaboliche, funzionamento cognitivo e attività fisica

La ricerca è in particolare sviluppata sul ritrovamento di punti di intersezione ed interazione significativi delle diverse componenti che contribuiscono nella 'real life' agli esiti dei trattamenti delle psicosi maggiori, allo scopo di ottimizzare gli esiti con la manipolazione delle componenti modificabili: dai fattori genetici che influenzano risposta e iatrogenicità farmacologica a quelli clinici, genetici e strutturali che influenzano prestazioni cognitive e capacità di miglioramento delle stesse a fronte di trattamenti riabilitativi di 'cognitive remediation'. I programmi terapeutici neuro cognitivi e socio cognitivi originali sviluppati nell'ambito della ricerca clinica sono applicati regolarmente nella pratica clinica quotidiana.

L'organizzazione clinica copre processi diagnostici terapeutici e riabilitativi a tutto campo, dalla diagnosi e trattamento ambulatoriali e ospedalieri alla riabilitazione psichiatrica, nelle strutture afferenti di Ambulatorio (10570 visite nel 2018). Il reparto dispone di 49 posti letto di cui 29 per ricoveri elettivi diagnostico-terapeutici e 20 riabilitativi (1026 ricoveri Anno 2018), Macroattività Ambulatoriale Complessa Riabilitativa (4550 accessi nel 2018), e Centro Diurno, dedicato alla riabilitazione integrata neuro cognitiva e psicosociale, (2590 accessi nel 2018).



L'unità è dotata di postazioni PC per la riabilitazione neuro cognitiva informatizzata, palestra con strumentazione per esercizio clinico aerobio, TMS, TDCS. L'attività di ricerca in Brain Imaging strutturale e Funzionale si svolge nell'ambito del Psychiatry & Clinical Psychobiology Group, del CERMAC.

La Commissione al termine di tale visita, si riunisce in seduta riservata al fine di riepilogare le prime osservazioni scaturenti dalla visita appena effettuata presso le Divisioni di Ricerca, Centri di Ricerca e Unità Operative cliniche, sopra citate, delle sedi di Via Olgettina e di Turro.

Finito tale incontro, viene chiesto al Direttore Scientifico, Prof. Gianvito Martino, e al Direttore Operativo Area Ricerca, Dott.ssa Anna Flavia d'Amelio Einaudi, di raggiungere la Commissione che chiede all'Istituto, nel corso della riunione, le precisazioni e integrazioni riportate al punto 3 che segue.

### **3. Integrazione apportata dall'istituto a seguito delle richieste formulate durante la Site-Visit dalla Commissione**

Di seguito si riportano le domande poste da parte della Commissione al termine della site visit:

- aggiornamento della documentazione inviata per la conferma del carattere scientifico, considerato che la procedura per la conferma è tutt'ora in corso, con i dati amministrativi (eventuali modifiche dell'organigramma) economici (bilanci e capacità di attrarre risorse) e scientifici riferiti all'anno 2018;
- il numero dei collaboratori in attività presso l'Area Ricerca e i profili professionali degli stessi;
- il tempo che trascorre tra l'approvazione da parte del CE di una ricerca e la stipula del contratto con il finanziatore;
- chiarimenti in merito:

- alla perdita di esercizio registrata nel conto economico dell'anno 2017 nonché degli utili con cui chiudono i bilanci sezionali della ricerca anni 2016 e 2017;

- alla netta contrazione dei contributi dal SSN per attività di assistenza dal 2016 al 2017 indicati nella tabella della capacità dell'IRCCS di attrarre finanziamenti (pag. 137- Allegato B Modulario);

- copia della seguente documentazione adottata dall'Istituto:

a) sul consenso informato e privacy;

b) regolamenti ricerca, brevetti, donazioni senza vincolo di destinazione e per la gestione della Research Integrity. Nel caso i regolamenti "ricerca" per quanto riguarda le sperimentazioni profit e "brevetti" non disciplinino l'applicazione dell'IRES, si chiede di conoscere le relative modalità e tempistiche di applicazione dell'imposta di cui trattasi.

- conferma della tempistica dichiarata in occasione della precedente site visit (5 anni) relativa alla costituzione di un'unica biobanca dell'Istituto o Centro di risorse biologiche o, se non confermata, di conoscere la nuova data prevista per la "messa a regime" della stessa;
- se l'Istituto, anche in esito alla precedente site visit, ha adottato un piano di ammodernamento delle apparecchiature con relativa valutazione di HTA ovvero se ne ha uno in corso.

Di seguito si riportano, per le predette domande, una sintesi di quanto presentato dal San Raffaele con e mail del 16 settembre 2019.

L'aggiornamento della documentazione riferita al 2018 ed i chiarimenti sulle perdite di esercizio del 2017 e gli utili dei bilanci sezionali della ricerca sono stati inseriti nel presente verbale nelle relative parti di competenza.

Per quanto riguarda il numero dei collaboratori in attività presso l'area di ricerca ed in particolare i nuovi inserimenti di personale di ricerca intercorsi tra il 2016 e 2017, l'istituto precisa che la maggior parte dell'incremento (pari a circa 76 unità in più) è dovuta all'inserimento di "personale di laboratorio" impiegato nella ricerca di base, clinica e nei servizi scientifici e in misura minore (pari a circa 27 unità in più) all'inserimento di personale amministrativo addetto alla ricerca.

Relativamente, poi, al tempo che trascorre tra l'approvazione da parte del CE di una ricerca e la stipula del contratto con il finanziatore, viene precisato che il tempo medio si attesta in circa 94 giorni nel 2018 e in circa 72 giorni nel 2019. In ogni caso viene evidenziato che la firma dell'autorizzazione locale dell'ente avviene contemporaneamente alla firma del contratto; entrambe le firme sono a carico del Responsabile Legale. L'autorizzazione locale viene firmata nel caso degli studi farmacologici dopo che AIFA ha dato benestare, mentre nel caso degli studi su dispositivo medico non marcato CE dopo benestare del Ministero della Salute; per tutti gli studi, inoltre, devono prima essere state risolte le eventuali raccomandazioni che il CE ha formulato pur avendo espresso il parere favorevole.

Con riferimento dei chiarimenti richiesti in merito alla netta contrazione dei contributi dal SSN per attività di assistenza dal 2016 al 2017 indicati nella tabella della capacità dell'IRCCS di attrarre finanziamenti, l'Istituto precisa che:

- nel 2016 Contributo da parte del Ministero di 269k per acquisti in conto capitale sul Reparto di Neurochirurgia e rateo per il Progetto terapia ECMO di 232k a copertura di costi sostenuti per personale di 116k e per coordinamento operativo della rete di 116k
- nel 2017 solo rateo Progetto terapia ECMO per 80k a copertura di costi per il personale di 67k e per coordinamento operativo della rete di 13k

Relativamente alla tempistica relativa alla costituzione di un'unica biobanca dell'Istituto o Centro di risorse biologiche, l'Istituto, nel precisare che il progetto di un Centro di Risorse Biologiche (CRB) si concretizza come confluenza di un'attività di Biobanca Ematologica attiva dal 2009 il SIMT-Ematologia e di Biobanca tessuti attiva presso l'Anatomia Patologica (AP), rappresentando una struttura unitaria e coordinata di due aree tecnicamente distinte di processazione di materiale liquido e di tessuti, rappresenta che il relativo processo di strutturazione è ancora in corso delineando alcuni aspetti in evoluzione.

Inoltre con riferimento al piano di ammodernamento delle apparecchiature con relativa valutazione di HTA, l'Istituto nel rappresentare che in ricerca gli acquisti negli anni di riferimento non hanno rilevanza HTA, evidenziano per quel che riguarda gli acquisti in strumentazione di ricerca per gli anni 2018 & 2019, una tabella relativa al valore in euro delle apparecchiature acquistate, suddivise in mantenimento ed innovazione.

Infine hanno trasmesso come richiesto il modello consenso informato e privacy ed i regolamenti ricerca, brevetti, donazioni senza vincolo di destinazione e per la gestione della Research Integrity, precisando che le sperimentazioni profit e i brevetti vengono tassati ai fini Ires annualmente così come imputati in bilancio.

#### **4. Incontro di sintesi riservato ai Commissari e Conclusioni**

L'esame della documentazione predisposta dall'amministrazione dell'IRCCS Ospedale San Raffaele e sottoposta alla commissione, la presentazione dell'Istituto svolta durante la seduta plenaria e la successiva presentazione dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante la visita (cui sono seguiti dei chiarimenti fatti pervenire alla Commissione successivamente alla visita) e l'ispezione diretta delle strutture hanno permesso ai commissari di formarsi una opinione sulla tipologia delle attività sanitarie e di ricerca dell'Istituto, sull'entità degli spazi e sul personale dedicato all'assistenza e alla ricerca, e sull'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee.

Trattasi di un eccellente Istituto che, mediante la struttura multidisciplinare, tecnologicamente all'avanguardia, e l'interazione continua tra ricerca scientifica, didattica e attività clinica è riconosciuto come punto di riferimento in Europa e nel mondo per lo studio e la cura di molte patologie e per lo sviluppo di tecniche innovative.

La Commissione, pertanto, preliminarmente rileva che il San Raffaele è una struttura clinico-scientifico-universitaria di rilievo internazionale che oltre ad essere, da un punto di vista scientifico, uno degli IRCCS più performanti per la complessa attività scientifica svolta, con particolare riferimento alla ricerca traslazionale nell'ambito di reti nazionali ed internazionali, eroga altresì prestazioni cliniche di alta specializzazione per diverse patologie sia in ambito medico (diabete, sclerosi multipla, epilessia, malattie neurodegenerative, malattie rare, tumore del polmone, tumori del pancreas,) che chirurgico (cardiochirurgia, gastroenterologia, chirurgia del pancreas, urologia, chirurgia epatobiliare, neurochirurgia).

La Commissione, poi, evidenzia positivamente anche il notevole impegno della Direzione dell'Istituto e del personale nell'essere parte attiva delle reti nazionali e nella attività sia di benchmarking che di supporto non solo con gli altri IRCCS ma anche con Aziende sanitarie del SSN.

Con riferimento:

- alla perdita di esercizio registrata nel conto economico dell'anno 2017, nonché degli utili con cui si sono chiusi i bilanci sezionali della ricerca anni 2016 e 2017
- alla netta contrazione dei contributi dal SSN per attività di assistenza dal 2016 al 2017 indicati nella tabella e della capacità dell'IRCCS di attrarre finanziamenti

preso atto sia dei chiarimenti inviati dall'Istituto sia di quanto esposto negli Allegati *"Relazione al bilancio al 31 dicembre 2018"* e *"Nota integrativa al bilancio al 31 dicembre 2018"* e nel documento di revisione contabile del bilancio di esercizio 2018 redatto dalla Società di revisione indipendente,

per quanto riguarda:

- la contrazione dei contributi dal SSN per attività di assistenza, tenuto conto dei contenuti della vigente normativa della Regione Lombardia per la definizione dei contratti con le strutture di diritto privato, per la tariffazione delle prestazioni erogate da pazienti provenienti da fuori regione, per la frequenza dei 108 DGR a rischio di inappropriata, ecc.,

la Commissione ritiene esaustive le spiegazioni fornite, ma raccomanda all'IRCCS un costante controllo del rispetto di dette norme, ancorché in parte già impugnate dall'Istituto;

- le capacità dell'IRCCS di attrarre finanziamenti, avuto presente l'aumento nel 2018 di contributi e contratti per la ricerca di oltre 5milioni di euro

la Commissione invita l'IRCCS a proseguire l'implementazione di dette attività.

La Commissione relativamente all'applicazione degli strumenti di governo clinico, al fine di un miglioramento continuo dell'organizzazione, della qualità e della sicurezza dei servizi e delle prestazioni sanitarie, ribadisce, come già evidenziato nel corso della scorsa site visit, di sviluppare e potenziare il coordinamento con le strutture territoriali.

La Commissione, poi, nel favorevolmente apprezzare il progetto di ristrutturazione annunciato dalla Direzione strategica che riguarda la costruzione di un "Nuovo Polo Chirurgico e delle Urgenze" dove verranno trasferite strutture fondamentali, quali il DEA, il blocco operatorio e le terapie intensive con il conseguente aumento degli spazi anche dei laboratori di ricerca e quindi dei gruppi di ricerca, ritiene necessaria l'elaborazione di un piano di destinazione d'uso per la ricerca.

Inoltre, riguardo agli aspetti strutturali, la Commissione valuta positivamente lo stato di manutenzione. Tuttavia i commissari nello stesso tempo evidenziano che alcune carenze strutturali permangono e pertanto ritengono fondamentale che l'Istituto si adoperi nel più breve tempo possibile per i lavori di ristrutturazione per ottemperare alla normativa sulla sicurezza dei luoghi.

In merito la Commissione prende atto che anche il rappresentante INAIL ha segnalato la presenza all'interno dei laboratori visitati (nello specifico nel laboratorio di ricerca sul diabete e nel laboratorio di omica traslazionale) di pericoli, ai sensi del D.Lgs. n. 81/08, rappresentati da strutture, locali, arredi (scarsità o cattivo utilizzo degli spazi, affollamento, piani di lavoro, postazioni di lavoro, armadi non idonei). In particolare la Commissione prende, altresì, atto che il rappresentante INAIL ha evidenziato:

- presenza di mobili con ante in vetro con rischio che i lavoratori possano rimanere feriti nel caso in cui vadano in frantumi;
- affollamento di mobili e strumenti nei laboratori e postazioni di lavoro non idonee (per eccessiva altezza dei piani di lavoro o incongruenza tra l'altezza delle sedute e i piani di lavoro) con conseguente rischio correlato a posture incongrue e ostacolo al libero movimento;
- attrezzature (tipo fotocopiatrici) e mobili disposti in maniera da presentare parti sporgenti o da creare eccessivo ingombro nei passaggi che possono essere causa di infortunio e ostacolare le vie e uscite di emergenza;
- stoccaggio di materiali in prossimità delle stazioni di lavoro disposti in modo disordinato su ripiani di armadi e mensole con rischio di caduta dei materiali stessi o delle mensole per il sovraccarico.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca nell'apprezzare l'inserimento nella *governance* scientifica del Vice Direttore scientifico Ricerca Clinica quale coordinatore della ricerca clinica, si ritiene fondamentale una maggiore integrazione tra preclinica e clinica; tale necessità emerge già dalla ristrutturazione fisica del San Raffaele dove si vedono due monoblocchi quello della ricerca e quello dell'assistenza.

Anche la scelta di reclutare un ampio numero di giovani ricercatori molto motivati e preparati, circa 80-90 unità in più rispetto al biennio precedente, che viene apprezzata dalla Commissione, mostra, tuttavia, poca connessione tra attività di ricerca e assistenza.

Si auspica che i giovani ricercatori reclutati ai fini di ricerca possano essere utilizzati, sempre all'interno dei vari progetti, anche ai fini dell'incremento e consolidamento delle connessioni tra attività di ricerca e attività di assistenza.

Con riferimento al personale in attività presso l'Area Ricerca, con particolare riguardo ai profili "amministrativo" e "supporto tecnico" la Commissione sollecita l'Istituto ad una attenta rivisitazione del numero di detto personale che sembra apparire insufficiente tenuto conto, pur conside-

rati i chiarimenti forniti, del tempo medio che trascorre dalla approvazione CE alla autorizzazione (nel primo semestre 2019: 72 giorni). Al riguardo, inoltre, la Commissione auspica la formalizzazione di percorsi formativi dei giovani ricercatori nelle specifiche aree tematiche.

Inoltre, si raccomanda all'Istituto maggiore internazionalizzazione e quindi la necessità di essere centro di attrattività per giovani ricercatori sia in ambito Europeo che extra-Europeo.

Per l'unificazione delle biobanche presenti, la Commissione ritiene che anche dai chiarimenti forniti non si evinca una previsione certa per la messa a regime della stessa. Pertanto la Commissione invita l'Istituto, stante il valore competitivo che la stessa conferirebbe, di addivenire alla predetta unificazione il prima possibile. Al riguardo, si auspica la formalizzazione di progetti, inerenti le biobanche, anche in area cardiovascolare. Ciò in considerazione della rilevanza dell'IRCCS, da sempre, nel settore della ricerca cardiovascolare e del crescente interesse internazionale per gli studi genetici in area cardiovascolare.

La Commissione, inoltre, ritiene più che adeguata la modulistica adottata dall'Istituto relativa al consenso informato e informativa privacy, nonché il "Regolamento e consenso informato per la raccolta, la conservazione e l'utilizzo di materiale biologico umano studi scientifici sponsorizzati o no profit multicentrici in cui OSR non è promotore"; vengono apprezzati anche i Regolamenti ricerca, brevetti, donazioni senza vincolo di destinazione, research integrity, in quanto chiari ed esaustivi. La Commissione, al riguardo, suggerisce comunque di integrare il Regolamento Ricerca con le indicazioni sulle modalità e tempistiche della applicazione dell'IRES per le ricerche profit.

La descrizione delle linee di ricerca e l'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione presentata, e i colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca, hanno permesso alla Commissione di rilevare che le attività condotte nell'ambito delle Linee di Ricerca includono in maniera esclusiva programmi relativi al settore di riconoscimento. L'attività scientifica dell'Istituto appare quindi coerente con la tematica richiesta dall'Istituto e quella riconosciuta dal Ministero della Salute ed adeguata, per qualità e quantità al riconoscimento del carattere di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico nella disciplina di "medicina molecolare".

Sulla base delle considerazioni suddette, la Commissione è dell'opinione che si possano ritenere soddisfatte le premesse di natura scientifica e organizzativa perché all'Ospedale San Raffaele s.r.l., per le sedi di Milano, via Olgettina 60 e via Stamira d'Ancona 20 (San Raffaele Turro), sia confermato il riconoscimento di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico nell'ambito della disciplina di "medicina molecolare".

F.to Prof. Paolo Pinton \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_16/10/2019\_\_\_\_

F.to Prof. Paolo Verdecchia \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_16/10/2019\_\_\_\_

F.to Dr.ssa Franca Serafini \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_16/10/2019\_\_\_\_