



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 Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A." di Rozzano
(MI)**

Rozzano, 25 gennaio 2017

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE

In data 25/1/2017 alle ore 10,00, nella sede dell'IRCCS "Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A." di via Manzoni 56, Rozzano (MI), si sono riuniti i seguenti componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute:

- Prof. Ruggero De Maria Marchiano
- Dott. Ignazio Olivieri
- Dott. Karl Albert Kob

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

- Dott.ssa Novella Luciani, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott. Riccardo Di Stadio, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott. Enrico Rizzo, in rappresentanza della Regione Lombardia

La Commissione, facendo seguito alle disposizioni ministeriali in materia, ha preso visione delle relazioni e degli allegati predisposti dall'Istituto, che sono risultati aderenti alla check-list ministeriale e redatti secondo una modalità che consente una lettura analitica sia dell'attività di ricerca che assistenziale. La documentazione comprende lo statuto e l'organigramma, la descrizione degli strumenti economico-gestionali, l'indicazione delle principali procedure assistenziali e apparecchiature presenti nell'IRCCS, l'elenco nominativo del personale del biennio anni 2014-2015 nonché l'elenco dell'attività di ricerca e delle pubblicazioni scientifiche dello stesso periodo, con indicazione degli autori riferibili all'Istituto.

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

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 2) Seduta Plenaria
- 3) Visita ai laboratori e alle strutture assistenziali dell'Istituto
- 4) Incontro di sintesi riservato ai commissari e conclusioni

1. Esame e discussione preliminare dei documenti

A. Organizzazione generale

- Tematicità dell'Istituto
- Struttura e l'organizzazione
- Beni, personale e altre risorse necessarie allo svolgimento delle attività istituzionali a disposizione dell'Istituto
- Accreditementi regionali
- Gestione della qualità

B. Dati macroeconomici relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti

C. Attività assistenziale, con particolare riguardo all'eccellenza clinica

D. Attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori, ai principali prodotti scientifici, e alle attività di formazione

A) Organizzazione generale

Dalla valutazione dei documenti, è emersa l'organizzazione generale dell'Istituto.

- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto privato.
- L'Istituto è stato confermato come IRCCS con decreto in data 21 gennaio 2015 per la disciplina di "Malattie immuno-degenerative";
- L'Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca e formazione, nell'ambito sanitario e socio-assistenziale.
- Sono organi dell'IRCCS il Presidente, l'Amministratore delegato, il Direttore scientifico, il Comitato Tecnico Scientifico.
- Con D.G.R. n. IV/49091 dell'8 novembre 1999, l'Istituto è stato accreditato all'esercizio di attività di ricovero e cura e iscritto al Registro Regionale delle Strutture Accreditate.
- Numero totale posti letto accreditati SSR: n. 557 di cui ordinari n. 527 e day hospital n. 30, mentre quello totale dei posti letto accreditati riferibili alla **disciplina di riconoscimento** sono n. 178, di cui 165 in ricovero ordinario e n. 13 in day hospital.
- Il numero complessivo di personale in servizio è pari a n. 2519 unità nel 2014 e a 2.593 unità nel 2015, di cui dedicati alla ricerca n. 291 nel 2014 e n. 319 nel 2015, escluso per quest'ultimo il personale in convenzione.
- Nella documentazione sono presenti diverse procedure assoggettate al controllo di qualità.

B) Dati macroeconomici

La Commissione prende visione del conto economico dall'Istituto relativo al biennio 2014-2015, da cui si evince che al 31.12.2014 l'Istituto presenta un **utile di esercizio pari a € 21.907.404** e al 31.12.2015 un **utile pari a € 33.436.799**. Per le singole voci, la Commissione rinvia alla documentazione prodotta dall'Istituto.

Sintesi schema bilancio sezionale della ricerca biennio 2014 – 2015

Contributi per la Ricerca in Euro x 1000	2014	2015
Ministero della salute	5.316	6.744
5%	38	35
Contributi Regione	3.924	6.093
Altri enti pubblici	198	510
Privati	3.239	3674
Profit per ricerca	2.898	3.083
Altri	341	591
Eestero	830	644
TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)	13.507	17.665

Costi diretti per la Ricerca in Euro x 1000		
Acquisti beni e servizi	5.332	5.283
Personale sanitario	3.713	3.617
– di ruolo dell'ente	2.078	1.816
– di ruolo altro ente	957	855
– co.co.co	677	944
Personale amministrativo (date manager, grant office, segreterie)	1.541	1.428
Personale tecnico-professionale	1.753	1.719
Godimento beni di terzi	61	48
Altro	61	48
Ammortamenti beni immateriali	215	331
Ammortamenti beni materiali	565	720
Oneri diversi da gestione	744	1.087
Accantonamenti	580	570
TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)	14.503	14.818
DIFFERENZA (A-B)	-996	2.847
COSTI INDIRETTI DI GESTIONE	1.937	1.808
– affitto, building management, utenze, cancelleria, spese postali, oneri finanziari, tasse)		
RISULTATO FINALE	-2.933	1.040

Nel 2014, il bilancio sezionale della ricerca presenta una perdita pari a € 2.933.000, **nel 2015** un utile pari a € 1.040.000.

C) Attività assistenziale

L'IRCCS eroga prestazioni assistenziali nella seguente disciplina: "Malattie immunodegenerative".

Dai dati contenuti nel modulario si rileva che Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A. di Rozzano è un policlinico di n. 727 posti letto, di cui n. 557 accreditati e a contratto con il Servizio Sanitario della Regione Lombardia.

I posti letto accreditati riferibili alla disciplina di riconoscimento sono n. 178, di cui 165 per il ricovero in regime ordinario e n. 13 in regime diurno.

Partecipa alla rete dell'emergenza urgenza con l'EAS, pronto soccorso ad alta specialità, la cui casistica è rappresentata prevalentemente da stroke, infarti miocardici, traumatologia e patologie riacutizzate. Nel 2015 è stata completata l'offerta del trattamento di patologie cerebro-vascolari di emergenza ed è stata potenziata l'attività di emergenza emodinamica.

I posti letto di degenza ordinaria sono distribuiti in 18 aree di degenza multidisciplinari (n.14 SSN e n.4 LP), aggregate in aree omogenee.

La Commissione rileva a tale riguardo che presso l'Istituto non è applicato il modello organizzativo-gestionale dipartimentale, ma un modello interdisciplinare funzionale integrato, nel rispetto della centralità del paziente. Infatti, tutte le aree di degenza sono configurate come unità multispecialistiche, in cui ogni degenza ha un numero di posti letto assegnati a più unità operative. Le degenze sono, infatti, denominate per piano e collocazione logistica, non per specialità clinica. Trattasi di un approccio innovativo in ambito clinico-assistenziale, con evidenti ripercussioni sull'attività di ricerca clinica.

Nell'ultimo biennio, il numero totale dei ricoveri si attesta su un valore pari a n. 20.842 per il 2014 e pari a n. 21.711 per l'anno 2015, con una degenza media pari a 6,6 nel 2014 e 6,6 nel 2015 e un indice di occupazione dei posti letto pari al 90% nel 2014 e al 94% nel 2015. Il peso medio dei DRG è stato pari a 1,64 per l'anno 2014 e a 1,63 per il 2015, a conferma di una elevata percentuale di prestazioni di eccellenza clinica.

I venti DRG più frequenti, tutti attinenti alla disciplina di riconoscimento, relativi all'attività di ricovero, sono i seguenti:

DRG	caso-2014
410--M--Chemioterapia-non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	512
260--C--Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CCR	414
203--M--Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	291
075--C--Interventi maggiori sul torace	250
002--C--Craniotomia, età > 17 anni senza CCR	237
359--C--Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CCR	191
311--C--Interventi per via transuretrale senza CCR	188
316--M--Insufficienza renale	179
208--M--Malattie delle vie biliari senza CCR	159
149--C--Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CCR	154
258--C--Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CCR	151
408--C--Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	149
192--C--Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CCR	149
191--C--Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CCR	140
303--C--Interventi su rene e uretere per neoplasia	131
335--C--Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CCR	119
008--C--Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza CCR	112
082--M--Neoplasie dell'apparato respiratorio	108
204--M--Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	96
409--M--Radioterapia	95

Di	Casi-2015
260--C--Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza-CC	454
410--M--Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	432
002--C--Craniotomia, età > 17 anni senza-CC	313
075--C--Interventi maggiori sul torace	275
203--M--Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	249
311--C--Interventi per via transuretrale senza-CC	242
335--C--Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza-CC	208
408--C--Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	195
359--C--Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza-CC	176
316--M--Insufficienza renale	175
303--C--Interventi su rene e uretere per neoplasia	171
149--C--Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza-CC	154
192--C--Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza-CC	153
191--C--Interventi su pancreas, fegato e di shunt con-CC	150
258--C--Mastectomia totale per neoplasie maligne senza-CC	128
208--M--Malattie delle vie biliari senza-CC	111
286--C--Interventi sul surrene e sulla ipofisi	106
082--M--Neoplasie dell'apparato respiratorio	105
204--M--Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	100
409--M--Radioterapia	95

Relativamente all'indice di attrazione di pazienti provenienti da fuori regione, si rileva che per numerose patologie complesse oltre il 40% di pazienti proviene da altre Regioni, a conferma della particolare valenza nazionale dell'Istituto.

	2014 di messi Regione	2014 dimessi IRCCS	% extra regione 2014
544 C Sostituzione di articolazioni maggiori o impianto degli arti inferiori	848	1.562	46%
410 M Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	318	512	38%
503 C Interventi sul ginocchio senza diagnosi principale di infezione	307	489	37%
260 C Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	238	414	43%
500 C Interventi su dorso e collo eccetto per artrosi vertebrale senza CC	292	410	29%
224 C Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC	132	370	64%
311 C Interventi per via transuretrale senza CC	281	352	20%
359 C Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	238	347	31%
075 C Interventi maggiori sul torace	208	320	35%
558 C Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiologica	189	314	40%
002 C Craniotomia, età > 17 anni senza CC	153	309	50%
518 C Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronaria	195	302	35%
203 M Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	205	291	30%
127 M Insufficienza cardiaca e shock	259	289	10%
149 C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	162	286	43%
014 M Emorragia intracranica o infarto cerebrale	268	280	4%
104 C Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici con cateterismo cardiaco	126	249	49%
125 M Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non cardiologica	150	248	40%
219 C Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età > 17 anni senza CC	195	244	20%
208 M Malattie delle vie biliari senza CC	183	236	22%

	2015 dimessi Regione	2015 dimessi IRCCS	% extra regione 2015
544 C Sostituzione di articolazioni maggiori o impianto degli arti inferiori	828	1.747	53%
503 C Interventi sul ginocchio senza diagnosi principale di infezione	348	525	34%
500 C Interventi su dorso e collo eccetto per artrosi vertebrale senza CC	338	508	33%
224 C Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC	147	463	68%
260 C Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	248	454	45%
410 M Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	229	432	47%
311 C Interventi per via transuretrale senza CC	317	397	20%
002 C Craniotomia, età > 17 anni senza CC	160	385	58%
558 C Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiaca	206	350	41%
518 C Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronaria	195	336	42%
075 C Interventi maggiori sul torace	203	331	39%
288 C Interventi per obesità	127	328	61%
359 C Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	214	314	32%
014 M Emorragia intracranica o infarto cerebrale	294	311	5%
089 M Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	281	293	4%
149 C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	178	291	39%
463 M Segni e sintomi con CC	250	280	11%
211 C Interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni senza CC	151	259	42%
127 M Insufficienza cardiaca e shock	219	257	15%
203 M Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare e del pancreas	155	249	38%

Sono indicate, inoltre, nella documentazione l'elenco delle apparecchiature assistenziali di alta tecnologia (high-tech), le procedure per la prevenzione e il controllo delle infezioni ospedaliere, e le principali procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche innovative e la digitalizzazione delle attività assistenziali.

Da un punto di vista organizzativo-gestionale dell'assistenza, nel biennio 2014-2015 sono stati attivati n. 20 percorsi assistenziali.

Presso l'Istituto è stato introdotto un sistema informatico ospedaliero molto sviluppato, con particolare riferimento alla gestione del farmaco e alla cartella clinica elettronica. Quest'ultima è stata estesa al 100% dei ricoveri ordinari ed in regime diurno. Tale investimento permette significativi risparmi di carattere diretto e indiretto, con evidenti ripercussioni positive per le attività di ricerca clinica, considerata la immediata disponibilità dei dati.

Con riguardo ai registri di malattia, l'Istituto ha attivato nel 2014 i seguenti n. 7 registri di cui n. 3 nazionali, uno regionale e n. 3 internazionali.

Registri nazionali e regionali:

- Registro italiano di resezioni epatiche mini-invasive nell'ambito dell'Associazione IGoMILS;
- Registro Gruppo Italiano VATS-Lobectomie;
- Studio osservazionale prospettico: registro della leucemia mieloide cronica - Rete Ematologica Lombarda),

Registro regionale: Studio osservazionale prospettico - Registro Rete Ematologica Lombarda della Leucemia Linfatica Cronica)

Registri internazionali:

- International Multicenter Registry of Pancreatic Cystic Neoplasms;
- Registry of Patients with venous Thromboembolism;
- Registro internazionale, prospettico, multicentrico di pazienti di entrambi i sessi con nuova diagnosi di fibrillazione atriale).

Nel 2015, sono stati attivati i seguenti registri nazionali e internazionali:

- Registro Italiano per pazienti con Glaucoma;
- Registro non terapeutico per la valutazione dei risultati dei trattamenti per la cura della contrattura di Dupuytren
- Registro internazionale (A Long-Term Non-Interventional Registry to Assess Safety and Effectiveness of HUMIRA® (Adalimumab) in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC)), nei quali non sono stati ancora inseriti pazienti.

L'Istituto è centro di riferimento Regionale per le malattie di seguito indicate:

Denominazione (CRRP) Centri Regionali di Riferimento di Patologia	Anno Attivazione	Estremi del provvedimento regionale	N° Totale Pazienti Inseriti negli ultimi 2 ANNI
RB0040-GARDNER SINDROME	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	0
RB0050-POLIPOSIFAMILIARE	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	11
RC0020-MALATTIE DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE, DELLA NUTRIZIONE, DEL METABOLISMO E DISTURBI IMMUNITARI	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	5
RF0100-MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	16
RF0110-MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	0
RF0180-MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	85
RFG060-MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	10
RG0080-MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	2015	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	2
RI0050-MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	13
RM0010-MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	0
RM0020-MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	2012	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	0
RM0030-MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	1
RMG010-MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	9
RN0690-MALFORMAZIONI CONGENITE	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	8
RN1610-MALFORMAZIONI CONGENITE	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	13
RN1490-MALFORMAZIONI CONGENITE	2014	Lombardia nr. 7328-11/12/2001--aggiornato al 17/3/2016	0

L'Istituto è dotato di una bio-banca con la seguente tipologia di materiale conservato: tessuto, plasma, siero, cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC), cellule mononucleate da midollo osseo (BMMC), cellule polimorfo-nucleate (PMN), buffy coat da pazienti onco – ematologia.

Nel 2014 è stata riconosciuta l'Humanitas University, di cui l'IRCCS Humanitas è soggetto promotore. Questo importante risultato contribuisce in maniera rilevante allo sviluppo e all'evoluzione dell'Istituto in campo clinico e scientifico, in una dimensione internazionale. Inoltre, porta a compimento, per L'Istituto IRCCS Humanitas, la mission di teaching hospital finora acquisita, accogliendo i corsi di Medicina e Infermieristica dell'Università degli Studi di Milano.

D) Attività di ricerca

Nel biennio considerato, il numero di pubblicazioni è pari a n. 389 nel 2014, con Impact Factor normalizzato n. 1981,1, e n. 451 pubblicazioni nel 2015, con Impact Factor normalizzato pari a n. 2156,7 punti.

Il rapporto annuale tra Impact factor normalizzato e persona dedicata è pari a n. 5,48 per ricercatore nel 2014 e a n. 5,48 per ricercatore nel 2015.

E' presente nella documentazione l'elenco delle apparecchiature significative o innovative acquisite nel biennio 2014-2015.

Le linee di ricerca riconosciute dal programma triennale sono:

Linea 1: "Malattie degenerative su base immunomediata e infiammatorie"

- sviluppo di nuove terapie per le malattie infiammatorie intestinali;
- immunologia e immunoterapia del cancro;
- ruolo della genetica nell'insufficienza cardiaca.

Linea 2: "Neuropatologie degenerative su base immunoinfiammatoria"

- Validazione di strategie di trattamento delle neuropatie periferiche.

Linea 3: "Aspetti immuni-degenerative delle malattie oncologiche"

- Terapie sistemiche per la cura dell'epatocarcinoma;
- Sviluppo di strategie innovative di utilizzo del trapianto di midollo;
- Identificazione di un nuovo strumento di diagnosi per le malattie infiammatorie e oncologiche (PTX3).

L'Istituto presenta negli ultimi anni, due brevetti registrati, uno nel 2014 avente ad oggetto "Procedimento di fabbricazione di una valvola cardiaca realizzata in materiale polimerico e valvola cardiaca così ottenibile", e uno nel 2015 avente ad oggetto "Method for characterization of cell specific microvesicles".

I prodotti della ricerca traslazionale più significativi sono i seguenti:

- evarplanning: sistema per la configurazione e rendering 3D degli stents endovascolari; vinto il primo premio di Bioupper;
- piattaforma di molecole per l'immunoterapia dei tumori solidi;
- prototipizzazione di nuova valvola cardiaca che ha superato con successo i test in vitro e sull'animale.

Capacità attrazione risorse finanziarie per assistenza e ricerca:

Contributi da/per attività di assistenza	2014	2015
– Totale Contributi dal SSN	245.024	257.089
– Totale Contributi da privati	79.366	89.453
– Donazioni	128	204
– Altri	1.711	1.621
Contributi per attività di Ricerca in Euro x 1000		
– Ministero della salute	5.316	6.744
– 5‰	38	35
– Contributi Regione	3.924	6.093
– Altri enti pubblici	198	510
– Privati	3.239	3674
– Profit per ricerca	2.898	3.083
– Altri	341	591
– Estero	830	644
Totale contributi per attività di ricerca	13.507	17.665

Dai dati riportati nel modulario e della presentazione si evince che i DRG più frequenti, i principali indicatori qualitativi e l'elevata percentuale di pazienti provenienti da altre regioni, confermano la *mission* assistenziale dell'IRCCS, preposta soprattutto all'erogazione di prestazioni di eccellenza clinica sia in regime di ricovero ordinario e diurno che ambulatoriale. Data la sua particolare ubicazione periferica nel contesto urbano e la presenza delle principali discipline specialistiche, comprese quelle di alta e altissima specializzazione, l'Istituto è dotato anche di un'importante presidio per affrontare l'emergenza-urgenza.

Dalla tabella sopra riportata si evince che l'Istituto presenta una buona capacità di attrazione di risorse non soltanto pubbliche ma anche private. La Commissione ritiene, tuttavia, che l'IRCCS presenti i necessari presupposti scientifici per attingere maggiormente a fondi europei, nell'ambito di network di ricerca nazionali e transfrontalieri.

La Commissione prende atto, inoltre, che l'Istituto possiede le seguenti certificazioni e fa parte dei seguenti network:

- Certificazione Joint Commission
- OHSAS 18001 : sicurezza sul lavoro;
- EUSOMA : La Società Europea di specialisti del cancro al seno definisce gli standard di riferimento nella gestione delle malattie del seno, favorendo un rapido trasferimento di conoscenze dai centri di ricerca alla pratica clinica;
- NETS Centri di Eccellenza (CoE) : centri di eccellenza per il trattamento della malattia tumore neuroendocrino. Una rete di centri che consente ai pazienti NET di cercare specialisti che potrebbero meglio curarle, e ha anche l'obiettivo di unificare la cura e la ricerca condotta nel campo NET in tutta Europa;
- ESMO per l'Oncologia integrata e cure palliative (ESMO 2014 Designated Centres of Integrated Oncology and Palliative Care.

2. Seduta plenaria

La seduta plenaria ha avuto inizio alle ore 10,00 con il saluto di benvenuto alla Commissione e ai presenti da parte dell'Amministratore delegato, dott. Luciano Ravera, il quale ha illustrato la storia e l'evoluzione dell'Istituto dal 1985 ad oggi, la missione, lo sviluppo, le strategie e gli obiettivi da raggiungere, i rapporti tra assistenza e ricerca, la programmazione flessibile delle degenze puntualizzando i vantaggi, i programmi per la promozione della qualità e della sicurezza, il programma degli esiti clinici, il take care, la cartella clinica elettronica estesa a tutto l'Istituto, i vari percorsi di cura, il monitoraggio della qualità in tempo reale e sostenibile e, in particolare, il modello organizzativo clinico per centri di eccellenza che comprendono il Cancer Center, il Neuro Center, il Cardio Center e l'Ortho Center. Rammenta che per l'Ortho Center è previsto, in tempi ristretti, un potenziamento soprattutto per le attività di ricerca. I vari poli di ricerca sono supportati trasversalmente dalle diverse sottodiscipline della medicina interna, dalle varie attività specialistiche specifiche, dai servizi diagnostico-terapeutici e dalle strutture preposte all'emergenza-urgenza, nell'ottica di un sistema generale integrato. Mette in evidenza, in particolare, che l'Istituto partecipa al consorzio per la misurazione degli outcome clinici ICHMO (International Consortium for Health Care Outcomes Measurement) fondato dall'università di Harvard, dal Karolinska e dal Boston Consulting Group, ed al network Dr. Foster, un'organizzazione mondiale per la comparazione delle procedure ospedaliere, su tematiche mediche particolarmente complesse come l'ictus e la sepsi. Infine, riferisce sull'attività della formazione continua, dell'Istituto, nel quale i medici che non hanno un insegnamento universitario agiscono comunque da "Adjunt Professor" partecipando attivamente alla formazione degli studenti. La formazione è molto accurata nel campo della epidemiologia clinica, considerata fondamentale per un Istituto che eroga prestazioni di eccellenza clinica e svolge una cospicua attività di ricerca.

Durante l'illustrazione delle varie attività dell'Istituto, il Dott. Ravera, proiettando alcune slide, si sofferma, in particolare, sui seguenti aspetti: "Humanitas: la cura integrata", "La Qualità in Humanitas", "Esito Clinico e Take Care", "La Qualità Clinica in Linea".

A conferma del riconoscimento dell'eccellenza clinica da parte dell'utenza, l'Amministratore delegato mette in evidenza l'indice di attrattività extraregionale conseguito, con un trend di costante crescita: 29% nel 2014, 31% nel 2015 e 35% nel 2016.

Infine, il dott. Ravera pone l'accento sui rilevanti investimenti immobiliari e tecnologici che nel biennio 2014 – 2016 hanno comportato una spesa complessiva pari a € 58.000.000 per il perimetro esistente, mentre per il nuovo campus universitario, la cui apertura è prevista nel secondo semestre del 2017, sono previsti investimenti immobiliari e tecnologici pari a € 59.000.000 riferiti a biennio 2016-2017.

Viene di seguito riportato lo schema di un progetto che riguarda l'area del nuovo campus universitario, in fase di completamento:

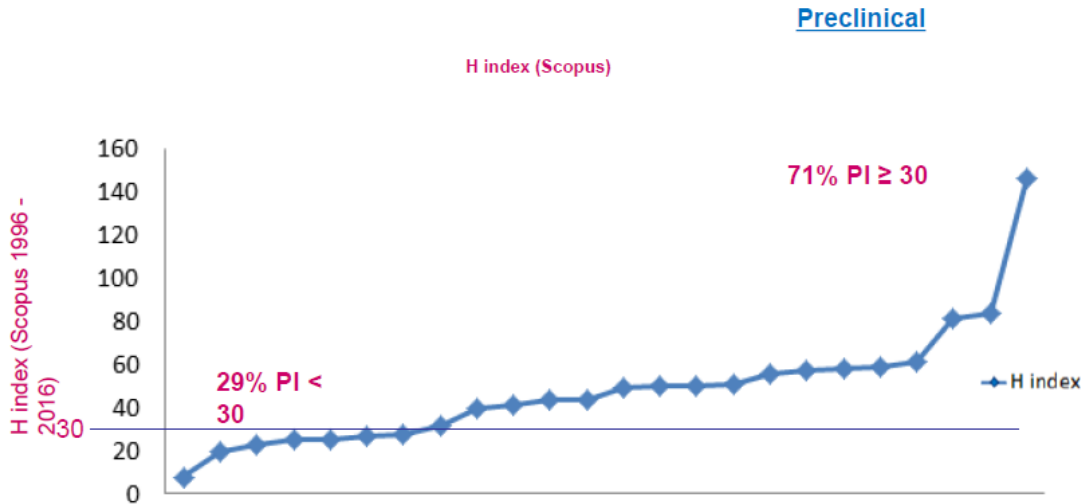
Il nuovo Campus: la struttura



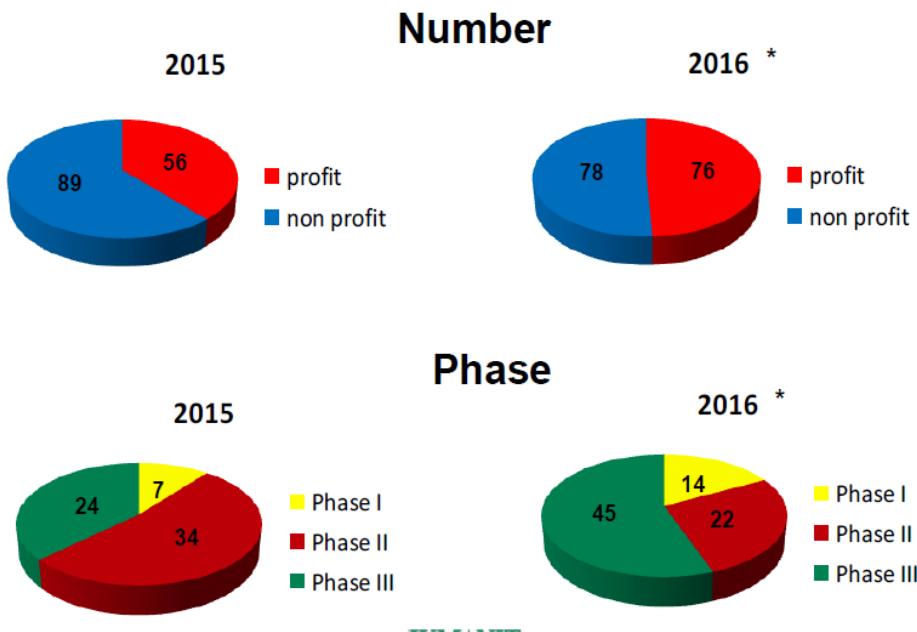
L'Amministratore delegato passa quindi la parola al Direttore scientifico, prof. Alberto Mantovani, il quale illustra il sistema della ricerca scientifica dell'Istituto. Evidenzia che, oltre ai fondi ministeriali e regionali, l'Istituto riceve contributi da enti di ricerca e da atenei che, in base a rapporti convenzionali, individuano l'IRCCS Humanitas, come struttura idonea di supporto per raggiungere le loro finalità scientifiche. Durante la sua illustrazione, il prof. Mantovani, sottolinea l'importanza della rete di ricerca dell'Istituto (Humanitas Intramural Research Network), la principale attività di assistenza e di ricerca nel campo delle malattie immunodegenerative, quale mission principale dell'Istituto. Inoltre, riporta i dati sul personale dedicato alla ricerca e la relativa percentuale delle singole professionalità, sottolinea i rilevanti valori di H Index conseguiti dall'Istituto, delucida i principali contenuti della "Research Organization 2017", menziona i brevetti conseguiti negli ultimi anni e focalizza gli sviluppi della "precision medicine" a cui l'Istituto dedica una particolare attenzione. Procede, quindi, alla presentazione della produzione scientifica, indicando il numero di pubblicazioni e l'Impact Factor, sottolineando il costante trend di crescita dal 2005 a tutt'oggi.

Evidenzia, inoltre, che i ricercatori dell'Istituto provengono da ben 20 Paesi, ma lamenta, nello stesso tempo, una carente disponibilità di medici ricercatori in Italia.

A conferma dell'evoluzione dell'attività scientifica dell'Istituto, il Direttore Scientifico, prof. Mantovani, presenta la seguente tabella che mette in evidenza l'andamento dello H Index Preclinical nel periodo 1996-2016:



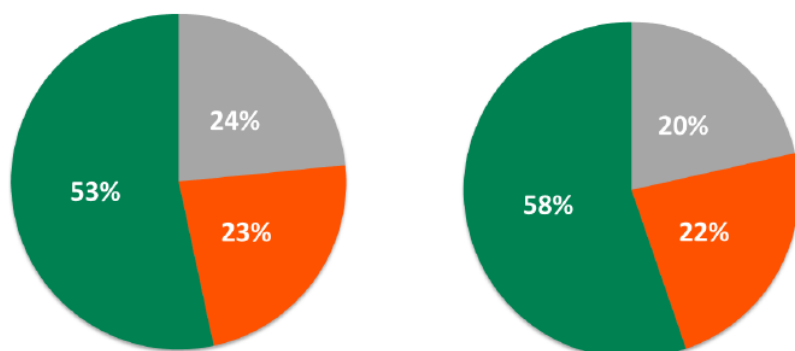
Riguardo ai Trial Clinici, il Direttore Scientifico presenta i seguenti dati numerici riferiti al periodo 2015-2016, con indicazione del rapporto tra finanziamenti profit e non profit (vedasi conto economico di sezione per la ricerca) nonché della attribuzione dei progetti alle fasi I, II e III, sottolineando il lavoro fatto negli ultimi anni per incrementare gli studi clinici di fase I:



In ultimo, prende la parola il prof. Armando Santoro. Direttore del Cancer Center Oncologia medica, il quale analizzata i dati dell'Impact Factor grezzo con riferimento alla ricerca preclinica, traslazionale e clinica, mettendo in evidenza che da 1.878 punti di IF grezzo nel 2011 si è passati a 3.218 punti nel 2015. Nell'ultimo quinquennio, sono stati registrati i seguenti parametri riferiti ai centri di ricerca dell'Istituto:

2011: IF 1878

2015 : IF 3218



PRECLINICA TRASLAZIONALE CLINICA

Il prof. Santoro procede, quindi, alla presentazione di altre eccellenze, tra cui le innovazioni nel cancro epatocellulare e nel Linfoma di Hodgkin, nel trapianto aploidentico "T-cell replete".

Inoltre, richiama le innovazioni tecnologiche quali il Robot da Vinci, il True Beam, l'Imaging Molecolare, nonché, nell'ambito del "To Take Care", la centralità del paziente. Sottolinea, infine, l'importanza della multidisciplinarietà e dei percorsi diagnostici e assistenziali (PDTA) progettati, programmati e già implementati nell'Istituto, finalizzati all'ottimizzazione di tutte le attività clinico-assistenziali e di ricerca clinica traslazionale.

In ultimo, illustra le prospettive future, facendo particolare riferimento alla medicina di precisione.

La presentazione termina alle 11,15.

3. Visita alle strutture assistenziali e ai laboratori dell'Istituto

Alle ore 11,15 la commissione di valutazione ha iniziato la visita delle seguenti unità operative, come da programma concordato con la Commissione:

- Radioterapia e radiochirurgia
- Pronto soccorso
- Farmacia
- Ambulatorio e quartiere endoscopico
- Day Hospital oncologico
- Degenza C1
- Laboratorio analisi cliniche
- Laboratorio anatomia patologica
- Centro Risorse Biologiche

Reparto di Radioterapia e Radiochirurgia - Prof.ssa Marta Scorsetti

La prof.ssa Scorsetti riferisce che nel reparto di Radioterapia e Radiochirurgia vengono trattati circa 2500 pazienti l'anno con diagnosi di diversi tipi di tumori solidi. Il 30% circa dei paziente

proviene da altre Regioni. Si utilizzano tecniche all'avanguardia, quali la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica corporea, la radioterapia volumetrica a modulazione d'intensità (VMAT) ed IGRT (Image Guided RT). Sono attivi numerosi protocolli di ricerca, in particolare sull'utilizzo della Radioterapia Stereotassica Corporea per tumori del polmone, dell'addome e della prostata, e studi clinici randomizzati per il trattamento di metastasi epatiche, tumori primitivi del fegato e metastasi cerebrali. Nel 2015 sono state offerte 15.225 prestazioni ambulatoriali.

Reparto Pronto Soccorso - Dott. Antonio Voza

Il dott. Voza sottolinea che il Pronto Soccorso dell'Istituto è stato concepito come un vero e proprio ospedale nell'ospedale, un centro autonomo capace di soddisfare tutte le esigenze di urgenza ed emergenza grazie alla presenza di un'équipe di medici ed infermieri specializzati, a spazi per diagnosi e terapia dedicati, ad un'area di degenza riservata ai pazienti che, una volta arrivati al Pronto Soccorso, hanno necessità di essere ricoverati. Con circa 50.000 accessi annui (50.146 nel 2015), si caratterizza sempre più come punto di riferimento territoriale per tutte le principali patologie, escluse ostetricia, la psichiatria e la pediatria. La complessità degli accessi è in costante crescita e nel 2015 si colloca tra i primi 3 ospedali dell'area milanese per complessità di casi clinici gestiti.

Reparto Farmacia - Responsabile Dott.ssa Maria Fazio

La dott.ssa Fazio specifica che l'attività svolta consiste nel ricevimento, gestione, stoccaggio, conservazione e dispensazione del farmaco sperimentale, in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica che costituiscono le norme tecniche e procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Reparto ambulatorio e quartiere endoscopico - Dott. Andrea Anderloni

Il dott. Anderloni elenca e delucida la complessa attività clinico-assistenziale presso la struttura e che consiste in: endoscopia diagnostica del tratto gastrointestinale, ecoendoscopia diagnostica ed operativa (biopsie, drenaggi, ecc.), endoscopia biliare operativa per patologie benigne (litiasi) e maligne (neoplasie pancreatiche e biliari, neoplasie metastatiche), endoscopia operativa per asportazione di polipi e lesioni superficiali gastrointestinali, posizionamento PEG ed altri accessi per nutrizione enterale, POEM per il trattamento dell'acalasia; gestione delle emorragie digestive con servizio di pronta disponibilità, palliazione con stenting delle neoplasie inoperabili dell'esofago, duodeno e colon, partecipazione ai consulti multidisciplinari di Upper GI, Colon, Pancreas, attività di consulenza per altri reparti, altri ospedali e pronto soccorso.

In merito all'attività di ricerca, il sanitario specifica le seguenti prestazioni erogate: cromoendoscopia per la caratterizzazione dei polipi del colon, nuove tecnologie per la rimozione delle neoplasie superficiali del tratto gastrointestinale, elastografia in ecoendoscopia, drenaggi ecoendo-guidati per raccolte addominali, caratterizzazione molecolare del tumore del pancreas; studio delle caratteristiche fenotipiche e genotipiche del pancreas familiare. Sottolinea, infine, che sono in atto n. 12 protocolli prospettici approvati dal comitato etico e n. 18 papers pubblicati nel 2016.

Reparto Day Hospital Oncologico - Prof. Carmelo Carlo-Stella

Il prof. Carlo-Stella sintetizza le principali attività svolte dall'Oncologia DH/MAC che riguardano la diagnosi istologica (biopsie), la somministrazione chemioterapia orale e endovena, immunoterapia, - terapie target, la terapia di supporto per eventi avversi correlati ai trattamenti e per complicanze della malattia, le manovre invasive quali ad esempio paracentesi, toracentesi, rachicentesi ed, infine, il supporto psicologico. Specifica che nel 2015 gli accessi sono stati più di 15.000.

L'attività oncologica ambulatoriale, invece, riguarda l'impostazione terapeutica, le rivalutazioni di malattia, la terapia di supporto, la terapia del dolore, il supporto psicologico, le visite per il supporto nutrizionale

L'attività DH/Mac di Ematologia comprende la diagnosi istologica (biopsie), la somministrazione chemioterapia orale e endovena, immunoterapia, terapie target; la terapia di supporto per eventi avversi correlati ai trattamenti e per complicanze della malattia; le manovre invasive quali ad esempio paracentesi, toracentesi, rachicentesi; gli studi clinici di fase I e II; ambulatori; prime visite; esami diagnostici (aspirato/biopsia osseo-midollare, immunofenotipo, citogenetica/FISH, analisi molecolari); programmazione terapeutica; rivalutazioni di malattia; linfomi non Hodgkin Aggressivi; linfomi non Hodgkin Indolenti; linfoma di Hodgkin; leucemia Linfatica Cronica; gammopatie monoclonali; mieloma Multiplo; leucemie acute e mielodisplasie; sindromi mieloproliferative croniche; nuovi Farmaci; trapianto di midollo autologo; trapianto di midollo allogenico; studi di fase I e II; riunioni multidisciplinari settimanali; multidisciplinare diagnostico; multidisciplinare di programmazione terapeutica.

Reparto di degenza C1 - Dott.ssa Lorenza Rimassa

La dott.ssa Rimassa evidenzia che presso tale unità viene svolta la seguente attività clinico-oncologica: diagnosi strumentale e istologica (biopsie; impostazione terapeutica; somministrazione chemioterapia endovena, infusioni prolungate; terapia di supporto per eventi avversi correlati ai trattamenti e per complicanze della malattia; manovre invasive quali ad esempio paracentesi, toracentesi, rachicentesi; terapia del dolore; cure palliative per pazienti preterminali e terminali; supporto psicologico e nutrizionale.

Per quanto concerne l'attività di ricerca oncologica e ematologica, la dott.ssa Rimassa cita le seguenti attività: incontri multidisciplinari settimanali dedicati alle diverse neoplasie: neoplasie toraciche, urologiche, mammarie, gastrointestinali (tratto superiore), gastrointestinali (colon-retto), epatiche/vie biliari, pancreatiche, neuroendocrini, ORL, cerebrali, ginecologiche, melanomi/tumori cutanei non melanoma, sarcomi, studi clinici di fase I e II

L'attività clinica e di ricerca in Ematologia riguarda, in particolare, la diagnosi strumentale e istologica (biopsie), la stadiazione e impostazione terapeutica, la somministrazione chemioterapia endovena, la terapia di supporto per eventi avversi correlati ai trattamenti e per complicanze della malattia, manovre invasive quali ad esempio paracentesi, toracentesi, rachicentesi, cure palliative per pazienti pre- e terminali, il supporto nutrizionale.

Viene, di seguito, specificata l'attività di terapia di supporto in regime di degenza che comprende le seguenti prestazioni: i ricoveri programmati per dolore non controllato e per il trattamento di altri sintomi non controllati in pazienti oncologici affetti da neoplasie solide in tutte le fasi di malattia; i ricoveri programmati per terapia di supporto in quadro di decadimento delle condizioni generali; il ricovero di pazienti oncologici proveniente dal Pronto Soccorso con sintomatologia non controllata, decadimento delle condizioni generali, tossicità dei trattamenti, prime diagnosi in malattia avanzata nell'ambito del percorso definito EAS, emergenza di alta specialità; attivazione di percorsi terapeutici specifici a scopo palliativo come radioterapia antalgica; procedure interventistiche; il trattamento di quadri clinici specifici della patologia avanzata in collaborazione con gli specialisti di riferimento, il trattamento dell'anemia e piastrinopenia con emotrasfusioni; l'impostazione di trattamenti nutrizionali parenterali ed enterali in collaborazione con gli specialisti nutrizionisti e prescrizione di tali terapie per fornitura sul territorio; la prevenzione e il trattamento delle lesioni da pressione; la valutazione dei percorsi assistenziali alla dimissione con rientro al domicilio o con successivo ricovero presso struttura hospice in collaborazione con il Servizio di Continuità delle Cure dell'Istituto; altri interventi da parte delle assistenti sociali del Servizio di Continuità delle Cure.

In regime ambulatoriale vengono erogate la terapia antalgica e la terapia di supporto in pazienti oncologici in tutte le fasi di malattia. Infine, la terapia antalgica, la terapia di supporto e la valutazione di programma assistenziale vengono svolte anche in forma di consulenza presso le altre unità cliniche dell'Istituto.

Riguardo all'ospedalizzazione domiciliare per cure palliative, viene specificato che a tale riguardo è attivo un servizio di assistenza domiciliare per pazienti oncologici in fase avanzata e terminale di malattia, al termine dei trattamenti specifici, con sintomi non controllati, con decadimento delle condizioni generali e riduzione della autonomia. I pazienti bisognosi, supportati da un care giver, vengono presi in carico entro 72 ore dalla segnalazione con tutti i criteri di esigibilità rispettati. Il servizio offerto prevede anche una reperibilità 24 ore su 24 per 7 giorni su 7 di due operatori (medico ed infermiere), oltre a visite domiciliari programmate. Infine, esiste anche la possibilità di effettuare visite non programmate 365 giorni all'anno.

La presa in carico globale del paziente e dei suoi care givers avviene da parte di una équipe multi professionale che comprende i seguenti operatori: medici, infermieri, psicologa, assistente sociale, volontari. Vengono descritte, in dettaglio, numerose altre attività svolte dalla struttura con particolare riferimento alla prescrizione di ausili, il supporto parenterale e nutrizionale, la terapia infusiva in elastomero, la fornitura di presidi antidecubito, la somministrazione di farmaci ecc.

Laboratorio analisi cliniche - Dott.ssa Marta Noemi Monar

In occasione della visita al Laboratorio di analisi cliniche, la dott.ssa Monar riferisce che, in base all'autorizzazione della Regione Lombardia, vengono effettuati esami di base e di tipo specialistico nell'ambito delle sezioni di: biochimica clinica e tossicologia, ematologia e emocoagulazione, microbiologia e virologia, citogenetica e genetica medica. L'ampia gamma e l'elevata qualità delle prestazioni sono garantite dalla presenza delle varie professionalità degli operatori sanitari

specializzati nelle varie discipline e dai tecnici laureati. La dotazione di strumentazione tecnologicamente d'avanguardia e la completa informatizzazione dell'intero processo analitico consentono al Laboratorio di eseguire gli esami con tempestività e in totale sicurezza e controllo, sia nelle fasi analitiche sia in quelle di refertazione. Nell'ambito del Laboratorio di Analisi Cliniche, il Laboratorio di Citogenetica e Biologia Molecolare si avvale del contributo di collaboratori altamente qualificati e di una dotazione strumentale all'avanguardia che garantisce il mantenimento di un eccellente livello di produttività. Lo studio citogenetico viene svolto avvalendosi di microscopi automatizzati a luce fluorescente, corredati di sistema per acquisizione ed elaborazione d'immagini. La dott.ssa Monar specifica che il laboratorio ha un elevato standard qualitativo certificato dall'ormai pluriennale verifica di JCI e dalla continua partecipazioni a VERQ nazionali e internazionali quali: Regione Lombardia, Istituto Superiore di Sanità, UK NEQAS e altre. Nell'ambito della ricerca il laboratorio analisi si occupa del ruolo svolto dalla Vitamina D 25OH nella patologia diabetica; studi sul ruolo della molecola hsTnI nel percorso diagnostico terapeutico nello scompenso cardiaco ed infine nello studio dei marcatori di infiammazione nei liquidi cavitari post impianto protesico mammario.

Reparto Laboratorio Anatomia Patologica - Dott. Luca Di Tommaso

Il dott. Di Tommaso fa presente che tale unità operativa garantisce un'attività clinica di tipo diagnostico nell'ambito della maggior parte dei percorsi di cura dei pazienti che accedono in Humanitas. Gli ambiti prevalenti, per volume di lavoro, sono rappresentati dalla Oncologia, dalla Gastroenterologia, dalla Urologia, dalla Chirurgia Toracica e dalla Senologia. Tutti i settori, indipendentemente dal carico di lavoro, si considerino a titolo di esempio la Neurochirurgia e la chirurgia Pancreatica, richiedono personale dedicato, ovvero in possesso di competenze di tipo ultra-specialistico in grado di interagire in maniera pertinente all'interno del percorso multidisciplinare di cui Anatomia Patologica è parte. Al termine del 2016 erano attivi presso l'Istituto almeno 10 gruppi multidisciplinari di discussione dei pazienti, gruppi cui la U.O. di Anatomia Patologica garantisce una partecipazione attiva (almeno due patologi dedicati) e costante (2h/gruppo/settimana).

Vengono fornite, infine, informazioni che riguardano, in particolare, il numero e la tipologia di prestazioni annualmente, sui controlli qualità, sui report predisposti dal servizio, sulle procedure finalizzate sull'identificazione e la minimizzazione di eventuali errori, sui vari processi di controllo. Viene specificato, a tale riguardo, che analoghi processi di controllo di qualità interessano anche, a partire dalla fine dello scorso anno, la fase pre-analitica, ovvero il percorso di preparazione del preparato su cui verrà formulata la diagnosi. Infine, vengono fornite informazioni sulle principali attività finalizzate alla diagnostica di supporto alle terapie a bersaglio molecolare, con i rispettivi controlli di qualità presso strutture internazionali (UKNEQAS, test di sensibilità per KRAS, NRAS, BRAF ed EGFR) o nazionali (AIOM/SIPEC, test di sensibilità per EGFR, HER2). Infine, l'Anatomia Patologica garantisce e supporta la attività della biobanca dell'Istituto.

Quale principale campo di interesse viene citata la complessa attività che riguarda lo studio della epatocarcinogenesi, nell'ambito di collaborazioni internazionali.

Il Centro Risorse Biologiche – dott. Santoro e dott.ssa Pistillo

I sanitari fanno presente che le raccolte di campioni biologici e dati clinici correlati rappresentano uno strumento indispensabile per comprendere i meccanismi biologici alla base di varie patologie e che per tale motivo l'Istituto ha istituito un apposito Centro di Risorse Biologiche (CRB) preposto al coordinamento dell'attività di raccolta e stoccaggio di campioni e dati clinici di donatori che afferiscono ad Humanitas, agli altri Istituti del gruppo o ad Istituti esterni (secondo accordi da definire caso per caso).

Vengono, di seguito descritte le complesse attività svolte e le singole procedure applicate in tale struttura. In particolare, viene specificato che presso il Centro sono attive la biobanca oncologica e la biobanca ematologica e che ulteriori biobanche per patologie diverse possono essere attivate sulla base delle necessità e delle risorse disponibili. Viene sottolineato, in particolare, che la finalità principale del Centro è favorire la ricerca di base, traslazionale e clinica, condotta all'interno dell'Istituto o in collaborazione con Istituzioni esterne, anche estere. Conseguentemente, il materiale biologico raccolto viene riconosciuto quale risorsa istituzionale ed il Consenso Informato rappresenta documento istituzionale. Le tipologie di campioni processati ad oggi comprendono (a seconda della necessità e della disponibilità): campioni di tessuto tumorale e peri-tumorale snap-frozen (proveniente da pezzi chirurgici come materiale in eccesso rispetto alle esigenze diagnostiche), plasma, siero, sangue intero, PBMC, BMMC, PMN, buffy-coat, urine. Ad oggi sono stati distribuiti oltre 1.600 campioni per circa 30 progetti di ricerca.

Visita ai laboratori di ricerca e incontro con i ricercatori

La Commissione procede alla visita dei seguenti laboratori di ricerca:

- Laboratorio di controllo trascrizionale ed epigenetica delle malattie infiammatorie
- Laboratorio di citometria
- Laboratorio di microscopia
- Laboratorio di immunopatologia sperimentale
- Laboratorio di farmacologia e patologia del sistema nervoso
- Stabulario
- Laboratorio di terapie sperimentali oncologiche
- Laboratorio di immunologia sperimentale

Laboratorio di controllo trascrizionale ed epigenetica delle malattie infiammatorie (attivato nel 2016). Responsabile: Prof. Gioacchino Natoli

Il Prof. Natoli premette che in tale laboratorio sono in servizio 10 unità di personale che comprendono tre ricercatori, tre bioinformatici, tre tecnici e un dottorando.

Evidenzia che l'attività di ricerca nel laboratorio è focalizzata sulla comprensione dei meccanismi trascrizionali ed epigenetici che controllano l'espressione dei geni infiammatori nelle cellule della linea mieloide, in particolare i macrofagi. Nei precedenti cinque anni, la sua attività di ricerca (supportata da un precedente grant Advanced ERC) si è specificamente concentrata sulla analisi e la comprensione meccanicistica delle sequenze genomiche regolatorie che vengono utilizzate nei

macrofagi per attivare il programma trascrizionale infiammatorio. Aggiunge che nei prossimi cinque anni l'obiettivo principale del laboratorio è l'insieme di eventi a valle dell'utilizzo dell'informazione genomica regolatoria, ovvero il reclutamento delle macchine molecolari che controllano l'organizzazione della cromatina e la trascrizione genica. Tutte queste ricerche fanno uso estensivo di approcci genomici basati su tecnologie di sequenziamento di ultima generazione combinate ad analisi computazionali e statistiche nonché ad approcci genetici

Citometria. Responsabile: Dott. Enrico Lugli

Tale laboratorio è dedicato esclusivamente alla ricerca e si avvale di tre operatori (1 ricercatore e due tecnologi). Viene fatto presente che l'attività del laboratorio è focalizzata sulla caratterizzazione fenotipica e sull'isolamento di sottopopolazioni cellulari di derivazione umana e murina mediante approccio citofluorimetrico, inoltre, sull'identificazione di popolazioni immunitarie rare mediante l'utilizzo di molteplici marcatori a livello di singola cellula, identificati da anticorpi monoclonali fluorescenti eccitati da molteplici sorgenti laser.

L'Unità di Citometria a Flusso dell'istituto collabora attivamente con il laboratorio di Immunologia Traslazionale per sviluppare nuove tecnologie di frontiera. A tal proposito, l'unità ha acquisito recentemente il citofluorimetro a flusso più competitivo sul mercato, capace di analizzare fino a 30 parametri a livello delle singole cellule.

Microscopia – Responsabile: Dott. Andrea Doni

Tale servizio si avvale di due operatori, risp. di un ricercatore e un fisico.

Viene specificato, in particolare, che l'unità fornisce accesso alla tecnologia e strumentazione di microscopia ottica per la ricerca preclinica biomedica nel campo delle scienze biologiche. Il vasto campo d'interesse riguarda lo studio dei meccanismi cellulari e molecolari alla base delle malattie concernenti il sistema immunitario, dal cancro alle malattie cardiovascolari, infiammatorie e malattie autoimmuni, fino alla neuroimmunologia. Pertanto, al fine di rispondere a un'ampia serie di "domande" biologiche, l'unità di Imaging è equipaggiata con diversa serie di microscopi e moduli addizionali ed ha sviluppato differenti applicazioni avanzate di microscopia lineare e non lineare, in cui spiccano le tecnologie a deconvoluzione e le applicazioni in "time lapse". Vengono, in seguito, descritte in sintesi le principali tecniche microscopiche applicate per la realizzazione dei vari programmi/progetti di ricerca, evidenziando che lo studio finalizzato all'esplorazione dell'interazione tra immunità innata e cancro rappresenta un particolare campo di interesse. Anche alla malattia di Alzheimer (modello transgenico con mutazioni nei geni presinillina 1 e 2 e precursore della proteina amiloide) viene dedicata una particolare attenzione.

Laboratorio di immunopatologia sperimentale – Responsabile: Dott.ssa Cecilia Garlanda

Tale struttura si avvale di n. 13 unità di operatori (n. 8 ricercatori, 1 tecnico senior, n. 1 tecnico di ricerca e n. 3 studenti). Il laboratorio si occupa di regolazione dell'infiammazione associata al cancro. Le principali linee di ricerca riguardano: PTX3: molecola dell'immunità innata prodotta in contesti infiammatori e durante le infezioni, mediante studi preclinici, il laboratorio ha dimostrato il suo coinvolgimento nella regolazione dell'infiammazione associata al cancro, e mediante collaborazioni esterne e con un altro laboratorio di ICH (B. Bottazzi). Il laboratorio si occupa del trasferimento in clinica di PTX3 per un potenziale uso profilattico nelle infezioni opportuniste in

pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Di seguito, vengono illustrati altri rilevanti studi clinici svolti presso il laboratorio, tra cui uno studio che prevede il controllo di infezioni virali di rilievo nei pazienti immunodepressi (citomegalovirus, CMV), nonché di studi inerenti la crescita tumorale e il processo metastatico. Infine, viene citato uno studio riferito al complemento in cui è stato dimostrato che il medesimo contribuisce all'infiammazione associata al cancro e che rappresenta un potenziale target farmacologico nel cancro.

Laboratorio di Farmacologia e Patologia del Sistema Nervoso. Responsabile: Prof.ssa. Michela Matteoli

In tale struttura prestano la loro attività 17 ricercatori e 156 studenti. Sono state descritte le principali attività di ricerca che sono svolte dal gruppo Neuroscienze all'interno del Neurocenter di recente costituzione. Il laboratorio si occupa, tra l'altro, dello studio dell'impatto dell'infiammazione sulla formazione, funzione e plasticità sinaptica. Per affrontare tale tematica vengono utilizzati modelli di stimolazione del sistema immune, che viene eseguita in determinati stadi dello sviluppo pre o postnatale, e modelli genetici di alterazione del sistema immunitario. Il ruolo dell'infiammazione viene affrontato nel contesto di malattie neurodegenerative, in particolare malattia di Alzheimer, attraverso lo studio del ruolo delle cellule microgliali, la componente immune del cervello, nel modulare la deposizione delle placche e i deficit cognitivi associati. A tale proposito, si è discusso più nel dettaglio il recente contributo del gruppo che ha dimostrato come la generazione di forme tronche di proteina beta-amiloide da parte della microglia favorisca la formazione di placche addirittura nel cervello sano (in assenza di alterazioni genetiche), attraverso il rallentamento della clearance della beta amiloide attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre è stato presentato il progetto che il gruppo svolge in collaborazione con la neurochirurgia del Neurocenter e che prevede la generazione di linee tumorali staminali da glioblastomi di pazienti che vengono analizzate per la loro responsività al trattamento radioterapico. Infine, è stato descritto il progetto che si focalizza sull'analisi delle vescicole extracellulari che vengono formate dal tumore e che mediano il trasferimento di segnali dalle cellule tumorali alle cellule circostanti.

Stabulario – Responsabile: Dott.ssa Cecilia Garlanda

Viene specificato che il responsabile del benessere animale è il Prof. Alberto Mantovani e che il veterinario designato è il Dott. Gianpaolo Milite. La gestione dello stabulario è affidata ad una ditta esterna di allevamento (Charles River Laboratories) che garantisce l'impiego di personale appositamente formato.

Lo stabulario è adibito all'utilizzo di animali (topi) con finalità sperimentali e scientifiche, nell'ambito della ricerca in medicina umana. In particolare, la sperimentazione è incentrata su studi di tipo immunologico, gastroenterologico, oncologico, neurologico e cardiovascolare che hanno la finalità di validare dati ottenuti parallelamente in vitro con altre tecniche che non prevedono l'utilizzo di animali. In generale gli studi in vivo hanno lo scopo di studiare nuovi potenziali meccanismi patogenetici o nuovi approcci terapeutici di malattie umane di origine infiammatoria, immunodegenerativa, autoimmune e oncologica.

Lo stabulario è stato autorizzato con decreto ministeriale 158/2011 del 14/09/2011. La superficie

complessiva è di circa 255 mq. Lo stabulario consta di due aree separate e indipendenti e ha una capacità complessiva di 3200 gabbie circa, per un totale massimo di 16.000 topi.

E' uno stabulario barrierato dotato di autoclave passante, doccia d'aria, filtri per materiale e persone, e costruito secondo le indicazioni del DL 26/2014. I locali di permanenza degli animali sono muniti di un sistema di ventilazione adeguato alle esigenze delle specie ospitate al fine immettere aria pura, ridurre gli odori, gas tossici e polveri. L'aria in ingresso nello stabulario viene filtrata con filtri HEPA H12. Vengono utilizzati esclusivamente topi, di vari ceppi, eventualmente geneticamente modificati, di provenienza da allevamenti certificati, di stato sanitario certificato Specific Pathogen Free (SPF). E' possibile il saltuario uso di ratti. Gli animali vengono stabulati in castelli con gabbie ventilate individualmente e manipolati in cappe a flusso laminare. I laboratori sono dotati di banchi di lavoro in materiale lavabile e resistente, cappe a flusso laminare, cappa chimica ad estrazione totale a flusso laminare per l'utilizzo di composti citostatici e cancerogeni, bilance, centrifughe, bagnetti termostatici, microscopi, frigorifero, congelatori, un contenitore per il sacrificio degli animali con CO₂. Sono inoltre disponibili strumenti di imaging in vivo (bioluminescenza, fluorescenza, 2-photon microscopy, ecografia), e strumenti per studi comportamentali. E' disponibile un locale in depressione per condurre esperimenti di infezioni opportuniste.

Due volte all'anno vengono effettuati controlli sanitari su animali sentinella secondo le direttive della Federazione Europea sulla Sperimentazione Animale (FELASA). Entrambe le aree dello stabulario hanno uno stato sanitario certificato SPF. L'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA) secondo il DL 26/2014 è costituito da membri interni all'Istituto (il Responsabile del benessere animale, un medico veterinario, un tecnico, un medico), dal veterinario designato e da un veterinario consulente. Inoltre l'IRCCS sviluppa una corretta sperimentazione animale organizzando un Programma di Formazione del personale alla tecnologia e all'etica della sperimentazione animale. Per effettuare sperimentazione animale gli operatori devono ricevere una formazione specifica con corsi teorici e pratici ed ottenere una abilitazione da parte dell'istituzione (OPBA), secondo le direttive della FELASA. L'accesso allo stabulario è ristretto alle persone abilitate e registrato presso la Direzione scientifica.

Laboratorio di Terapie Sperimentali Oncologiche – Responsabile: Prof. Carmelo Carlo Stella

In tale struttura prestano la loro attività n. 3 ricercatori e n. 2 studenti.

Viene fatto presente che l'attività del laboratorio, iniziata nel 2012, si incentra su ricerche in ambito immunodegenerativo che usano le neoplasie linfoidi (linfomi, leucemia linfatica cronica, mieloma multiplo) come modelli di patologia e si articolano lungo tre principali direttrici. Il laboratorio, si occupa, inoltre, di sviluppo preclinico di nuovi farmaci. Questi studi integrano parametri convenzionali di biologia cellulare e molecolare che valutano proliferazione, differenziazione e sopravvivenza delle cellule tumorali integrandole con l'analisi del profilo trascrizionale (RNA-seq, Chip-seq) allo scopo di definire il meccanismo d'azione di nuovi farmaci e identificare nuovi bersagli terapeutici. Recentemente, il laboratorio ha identificato un nuovo meccanismo antitumorale di un inibitore dell'isoforma delta/gamma di PI3K (RP6530). Questo meccanismo coinvolge direttamente i macrofagi tumore associati (TAM) che per effetto del trattamento farmacologico vengono ripolarizzati in senso antitumorale. Infine, vengono menzionati altri importanti studi eseguiti.

Laboratorio di Immunologia Traslazionale – Responsabile: Dott. Enrico Lugli

Tale struttura si avvale di n. 10 unità di personale, di cui n. 4 ricercatori, n. 1 tecnico, n. 4 studenti e di n. 1 bioinformatico. Viene sottolineato che il laboratorio di immunologia traslazionale studia i meccanismi molecolari alla base della generazione della memoria immunologica nell'uomo, e, in particolare, come tali meccanismi possono essere sfruttati per favorire la ricostituzione immunologica e la risposta anti-tumorale e anti-virale in pazienti con cancro. Il gruppo utilizza regolarmente la citometria a flusso policromatica (fino a 20 parametri) combinata con la separazione cellulare mediante FACS, tecnologie cellulari e molecolari per meglio comprendere la vasta eterogeneità del sistema immunitario a livello di singola cellula. Viene specificato che il laboratorio ha un forte carattere traslazionale, e cerca di trasferire il più possibile i risultati ottenuti nella ricerca di base alla clinica. In questo senso, nel 2017 è prevista l'attivazione del primo trial di trasferimento cellulare nella storia dell'istituto, nell'ambito del quale cellule T del sistema immunitario selezionate a priori verranno trasferite in pazienti prima trattati con trapianto di midollo allogenico, con lo scopo di diminuire la tossicità dei trasferimenti cellulari convenzionali e favorire il recupero immunologico di questi individui.

Documentazione integrativa richiesta dalla Commissione

Durante il sopralluogo, la Commissione ha richiesto le seguenti integrazioni, trasmessa dall'Istituto via email in data 31 gennaio 2017:

Sistema qualità clinica e monitoraggio indicatori e benchmark internazionali

L'IRCCS Humanitas ha sviluppato in-house un sistema di monitoraggio di indicatori qualitativi chiamato Clinical Performance Information System (CPIS). Si tratta di una piattaforma accessibile dall'intranet aziendale che permette di navigare all'interno dei panel di dati. L'accesso al sistema da parte degli operatori è profilato sulla base del ruolo e dell'area di appartenenza, con viste differenziate. All'interno del CPIS sono presenti Indicatori Strategici (ispirati anche al modello di indicatori esiti Agenas) e trasversali, Indicatori Specifici di Unità Operativa/Center e Indicatori Organizzativi relativi ad esempio al percorso di cura dei pazienti e anche al building management. Dal 2014 Humanitas è membro sostenitore del Consorzio International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) e nel corso del 2016 ha iniziato ad applicare il protocollo della Cataratta partecipando anche ad un Programma di Benchmark con altri ospedali internazionali che riguarda il medesimo protocollo. ICHOM è una organizzazione non-profit fondata da tre istituzioni (Institute For Strategy & Competitiveness della Harvard Business School, The Boston Consulting Group e dal Karolinska Institutet) con l'obiettivo di trasformare il mondo della sanità attraverso la misurazione degli esiti. Tale misurazione deve avvenire utilizzando una modalità standardizzata che comprenda anche un feedback da parte dei pazienti. ICHOM si prende il compito di sviluppare l'elenco e la definizione degli indicatori coinvolgendo i maggiori esperti delle principali patologie che vengono prese in esame. Inoltre, Humanitas sta partecipando attivamente alle attività della rete Global Comparators (Dr Foster): per l'anno 2016 con l'intenzione di proseguire la proficua collaborazione anche nei prossimi anni. Si tratta di una grande rete internazionale di ospedali,

promossa nel 2011 da Dr Foster, che analizza i dati provenienti dagli ospedali dei diversi paesi, trasformati in un formato comune, consentendo il confronto dei risultati all'interno della rete. In incontri periodici e momenti di interscambio i leader dei migliori ospedali di tutto il mondo sono coinvolti per imparare dalle informazioni analizzate e per condividere le loro conoscenze e la capacità di comprensione. L'obiettivo generale è quello di aiutare i responsabili degli ospedali partecipanti a comprendere che l'apprendimento che parte dall'analisi dei propri dati è l'unico metodo per migliorare l'assistenza sanitaria a livello locale e globale.

Programmi futuri/visioni dell'Istituto

A tale riguardo viene specificato che l'Istituto IRCCS Humanitas si propone, nei prossimi anni, di ampliare gli attuali programmi di ricerca a linee di attività trasversali in un orizzonte generale prospettico costituito dallo sviluppo di una "Medicina di Precisione". In questa prospettiva generale, verrà enfatizzato lo sviluppo e l'utilizzo al letto del paziente di metodologie di caratterizzazione genomica e epigenomica traendo vantaggio da una raccolta e bancaggio di campioni sempre più sistematizzata. Il riconoscimento della sovrapposizione di patologie di tipo immuno-degenerativo a livello di meccanismi patogenetici e del singolo paziente pone le premesse per uno sforzo organizzativo e culturale di integrazione e sinergia ad esempio fra le aree di gastroenterologia, malattie respiratorie, dermatologiche e reumatologiche.

L'Istituto inoltre si pone di focalizzare gli sforzi sulle sperimentazioni di Fase I, per le quali ha ottenuto accreditamento AIFA nel luglio 2016, e sulla ricerca indipendente. A tal fine ha già avviato dei programmi di formazione (in collaborazione con l'Università Humanitas) per promuovere l'applicazione dei metodi quantitativi per la medicina traslazionale allo studio di ipotesi di ricerca clinicamente rilevanti e al miglioramento della cura del paziente.

Ancora, gli sforzi istituzionali e di rete trarranno respiro dallo sviluppo di studi epidemiologici e di Public Health. Questi obiettivi scientifici troveranno possibilità di sviluppo in nuovi spazi nel campus universitario, la cui realizzazione si concluderà entro il 2017, dove un edificio di oltre mq. 5.000 verrà interamente dedicato alla ricerca e accoglierà il Centro per lo studio e la cura delle Malattie Infiammatorie.

Lo sviluppo edilizio dell'IRCCS prevede anche la realizzazione di un ulteriore "Building" di circa 10.000 mq destinato ad ospitare un nuovo laboratorio di analisi cliniche, aree per le sperimentazioni cliniche e nuove aree di cura (per attività intensiva, interventistica e di degenza), sia per l'attività clinica elettiva che per quella in emergenza/urgenza.

La Commissione ritiene esaustive le informazioni fornite dall'Istituto.

Incontro di sintesi riservato ai commissari e conclusioni

La Commissione, dopo una verifica delle principali attività clinico-assistenziali, con particolare riferimento alle eccellenze cliniche, e delle complesse attività scientifiche erogate dall'Istituto nell'ambito della disciplina di riconoscimento, ha acquisito in maniera esauriente gli elementi di giudizio sull'attività clinica e sulla produzione scientifica del biennio 2014-2015.

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, la presentazione dell'Istituto, i colloqui durante la visita e l'ispezione diretta di alcune delle strutture cliniche e di ricerca presso l'Istituto Clinico Humanitas, hanno permesso alla Commissione di esprimere un giudizio riguardo all'applicazione di modelli organizzativi innovativi in un'ottica di clinical governance. Vengono apprezzate, in particolare, le strategie e gli obiettivi raggiunti e da raggiungere in un prossimo futuro, in base alla "vision aziendale", la flessibilità della articolazione delle degenze, i programmi inerenti la promozione delle qualità nei vari ambiti e la gestione del risk management, la presenza di una cartella clinica elettronica estesa a tutto l'Istituto che contribuisce in misura rilevante sull'integrazione tra attività assistenza e di ricerca scientifica. Il numero complessivo di personale in servizio è pari a n. 2519 unità nel 2014 e a 2.593 unità nel 2015, di cui n. 291 dedicati alla ricerca nel 2014 e n. 319 nel 2015, escluso per quest'ultimo il personale in convenzione.

Riguardo all'erogazione di prestazioni di eccellenza clinica, circa un terzo dei pazienti proviene da altre regioni, per determinate patologie complesse che richiedono prestazioni altamente specialistiche la provenienza extraregionale raggiunge tassi intorno al 50%, a conferma della valenza nazionale dell'Istituto.

Dall'analisi del conto economico dell'Istituto relativo agli anni 2014 e 2015, risulta che l'Istituto presenta un utile di esercizio, pari a € 21.907.404 al 31.12.2014 e pari a € 33.436.799 al 31.12.2015.

Riguardo alla capacità di attrarre risorse per la ricerca, oltre ai contributi del Ministero della Salute pari a € 5.316.000 nel 2014 e € 6.744.000 nel 2015 nonché della Regione Lombardia pari a € 3.924.000 nel 2014 e € 6.093.000 nel 2015, l'Istituto ha ricevuto altri rilevanti contributi da parte di altre fonti. Nel 2014, il bilancio sezionale della ricerca presenta una perdita pari a € 2.933.000, nel 2015, invece, un utile pari a € 1.040.000.

La Commissione suggerisce, a tale riguardo, una regolare partecipazione ai vari bandi europei per la ricerca in campo sanitario, con particolare riferimento al programma Horizon 2020, per poter attingere in misura cospicua ai rilevanti fondi UE, ritenendo che l'Istituto presenti tutti i presupposti a tale riguardo.

La Commissione apprezza, inoltre, i rilevanti investimenti immobiliari e tecnologici dell'Istituto, pari a € 58.000.000 nel triennio 2014 – 2016 per il perimetro esistente e pari a € 59.000.000 previsti nel biennio 2016-2017 per il nuovo campus universitario.

L'Istituzione è leader mondiale della ricerca nel settore dell'Infiammazione che viene sviluppata in vari settori relativi all'immunodegenerazione cellulare. La ricerca dell'Istituto è suddivisa in 4 aree principali: Immunologia, Oncologia, Neurologia e Cardiologia. La cardiologia non è attualmente inserita nell'ambito dell'IRCCS. La neurologia ha sviluppato negli ultimi anni dei programmi di rilievo in diverse patologie immunodegenerative grazie al potenziamento del Laboratorio di

Farmacologia e Patologia del Sistema Nervoso. L'immunologia e l'oncologia, sono trainanti rispettivamente per la ricerca di base e per quella clinica dell'IRCCS. La ricerca immunologica si sviluppa sul filone tracciato dal Direttore Scientifico che ha condotto e conduce studi pionieristici sull'infiammazione, sui macrofagi, il microambiente e l'immunità naturale. Queste ricerche hanno una forte ricaduta traslazionale nelle principali tematiche di ricerca dell'Istituto, in particolare grazie al lavoro del laboratorio di immunopatologia sperimentale che opera prevalentemente nello studio dei tumori e nel controllo delle infezioni. La recente attivazione del laboratorio "Controllo trascrizionale ed epigenetica delle malattie infiammatorie" costituisce una risorsa notevole che dovrebbe garantire all'Istituto di mantenere una leadership internazionale nel settore dell'infiammazione. Un potenziale molto elevato caratterizza la ricerca clinica oncologica nelle patologie ematologiche e non-ematologiche. L'organizzazione dei reparti oncologici appare strutturata molto bene, in modo da facilitare lo sviluppo di studi clinici competitivi in tutti i principali settori oncologici, grazie anche all'autorizzazione ottenuta recentemente dall'AIFA per le fasi I. La partecipazione a trial clinici innovativi per tumori difficilmente curabili garantisce elevati standard di ricerca e di cura dei pazienti. La produzione scientifica dell'Istituto è molto competitiva. L'impact factor normalizzato è in continua crescita negli ultimi anni. Nel 2015 si è attestato a 2.256 punti, con una media di quasi 5,5 punti per ricercatore. La costruzione di altri laboratori di ricerca dedicati alle malattie infiammatorie in un nuovo edificio di oltre 5.000 mq, permetterà una continua crescita della ricerca nell'ambito della tematica di riconoscimento.

Sulla base a quanto sopra esposto, la Commissione perviene unanimemente alle conclusioni che siano ampiamente soddisfatte le condizioni organizzativo-gestionali, di ricerca scientifica e di eccellenza clinica, affinché all'Istituto IRCCS Humanitas sia confermato il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nella disciplina di "Malattie immuno-degenerative".

Prof. Ruggero De Maria Marchiano _____ data _____

Dott. Ignazio Olivieri _____ data _____

Dott. Karl Albert Kob _____ data _____