



Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca e dell'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 *"Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza"***

San Giovanni Rotondo, 18 luglio 2019

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.

In data 18.07.2019 alle ore 9,00, la Commissione ministeriale di valutazione, nominata con D.D. 24.06.2019 del Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, ha visitato la Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG), con sede legale in Viale Cappuccini S.C. , nell'ambito della procedura di conferma quale IRCCS, nella disciplina di "Malattie Genetiche, Terapie Innovative e Medicina Rigenerativa", per la struttura "Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza" con sede in Viale Cappuccini S.C.

La Commissione è costituita da:

- Prof. Vincenzo Di Lazzaro
- Prof. Pierosandro Tagliaferri
- Dott.ssa Franca Serafini

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

- Dott.ssa Maria Novella Luciani, Direttore dell'Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute;
- Dott.ssa Tiziana Paola Baccolo, in rappresentanza dell'INAIL - Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni del Lavoro;
- Sig.ra Cecilia Romeo, in rappresentanza della Regione Puglia.

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 documentazione di cui al D.M. 14 marzo 2013 e s.m.i. 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 dell'IRCCS, la descrizione degli strumenti economico-gestionali dell'IRCCS, l'indicazione delle principali procedure assistenziali ed apparecchiature presenti nell'IRCCS, l'elenco nominativo del personale dell'Istituto degli anni di riferimento, e l'elenco dell'attività di ricerca e delle pubblicazioni scientifiche degli stessi anni, con indicazione degli autori riferibili all'Istituto.

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

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti.
- 2) Ispezione ad alcune unità cliniche di eccellenza – Parte 1 -
- 3) Seduta Plenaria
- 4) Ispezione ad altre unità cliniche di eccellenza – Parte 2 –
- 5) Ispezione ai laboratori di ricerca
- 6) Discussione della Commissione e conclusioni.

1. ESAME E DISCUSSIONE PRELIMINARE DEI DOCUMENTI

Preliminarmente alla site visit, la Commissione ha esaminato, per il tramite del competente Ufficio ministeriale, la documentazione prodotta dall'Istituto ai fini della conferma del carattere scientifico, rilevando quanto segue.

A. Organizzazione generale,

- la tematicità dell'Istituto;
- la struttura e l'organizzazione;
- i beni, il personale e le altre risorse necessarie allo svolgimento delle attività istituzionali a disposizione dell'Istituto;
- gli accreditamenti regionali;
- la gestione della qualità.

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

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

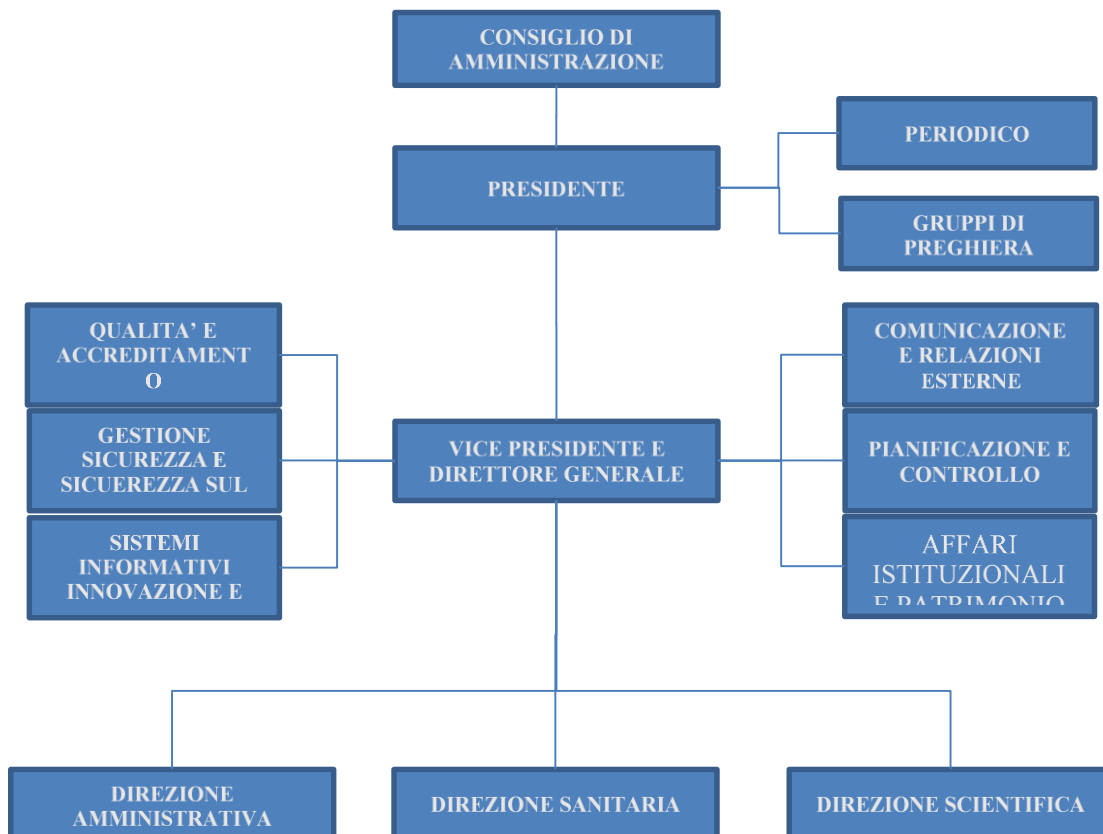
D. Attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori, ai principali prodotti scientifici, ed alle attività di formazione.

1.A Organizzazione generale

- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto privato ed è sottoposto al controllo e alla vigilanza della Santa Sede.

L'Istituto è stato riconosciuto come IRCCS con Decreto Interministeriale del 16 luglio 1991, per l'area tematica «Genetica – malattie ereditarie», e da ultimo confermato con Decreto ministeriale 19 ottobre 2016, per la disciplina «Malattie genetiche, terapie innovative e medicina rigenerativa».

- L'Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca e formazione, nell'ambito sanitario e socio-assistenziale.
- La struttura direzionale dell'Istituto prevede un Presidente, un Vice Presidente, un Consiglio di Amministrazione, un Direttore Generale e le Direzioni Scientifica, Amministrativa e Sanitaria.
- Di seguito l'organigramma della Fondazione:



- Per le attività di tipo sanitario, assistenziale e di ricerca la Fondazione è istituzionalmente accreditata presso il Servizio Sanitario Regionale, mentre per l'attività socio-sanitaria è convenzionata con l'Azienda Sanitaria Locale della provincia di Foggia. Il regime di accreditamento riguarda l'attività ospedaliera, di ricovero e ambulatoriale, per cui l'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza è individuato nella Rete Ospedaliera come ospedale d'interesse regionale, sede di pronto soccorso e dipartimento di emergenza e urgenza (DEA) di I livello.
- La Fondazione ha una dotazione di circa 2.800 persone, di cui la maggior parte lavora nell'Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza". L'Ospedale si sviluppa su una superficie di circa 100.000 metri quadri, articolati su nove piani, per un totale di circa 880 posti letto e circa 50.000 ricoveri ogni anno. L'attività è organizzata secondo una logica dipartimentale e alle quattro direzioni aziendali fanno capo la responsabilità di indirizzo e di gestione secondo i relativi ambiti di attività: Direzione Generale, Direzione Sanitaria, Direzione Scientifica, Direzione Amministrativa. L'attività di ricerca trova spazio nella sede ospedaliera per quel che riguarda la ricerca clinica, e nel Complesso Poliambulatoriale Giovanni Paolo II e nel nuovo Centro di Ricerca di Medicina Rigenerativa ISBReMIT (Institute for Stem-Cell Biology, Regenerative Medicine and Innovative Therapies), dove hanno sede i laboratori. Il nuovo Centro di Ricerca di Medicina Rigenerativa ISBReMIT, si rileva nella documentazione, si dedica in primis alla produzione di cellule staminali per uso clinico. La struttura ospita una cell factory e un laboratorio per la produzione di biofarmaci (UPTA) in regime di Good Manufacturing Practice (GMP). A supporto dei ricercatori, in staff alla Direzione Scientifica, precisa

l'Istituto, sono operativi un Grant Office e un Clinical Trial Office, oltre che una Unità di Bioinformatica, una di Biostatistica ed una di Riprogrammazione Cellulare. L'Ente precisa di aver attualmente attivi 47 progetti di ricerca scientifica finanziati in risposta a bandi competitivi dell'Unione Europea, di fondazioni no-profit, bandi regionali e del Ministero della Salute.

- L'Istituto ha ricevuto l'accreditamento da parte della Regione Puglia con Delibera n. 135 del 19/2/98 ed è in attesa della conferma dell'accreditamento, in base a quanto previsto dalla Legge Regionale n. 8 del 28 maggio 2004. Per quanto riguarda l'autorizzazione all'attività sanitaria, viene richiamata la legge della Regione Puglia n. 8 del 28 maggio 2004.
- 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, è presente nella documentazione, come anche l'elenco numerico del personale dedicato all'attività di ricerca.
- In merito alle certificazioni di qualità, la Fondazione ha ricevuto, in data 24 marzo 2016 e relativamente all'attività erogata dall'Ospedale, la conferma della certificazione secondo la norma ISO 9001:2008; inoltre, l'Istituto segnala, a seguito della verifica effettuata da parte dell'Ente accreditato per la certificazione Bureau Veritas tra il 4 e l'8 giugno 2018, di aver conseguito il nuovo certificato di conformità alla norma UNI EN ISO 9001:2015. L'Istituto ha evidenziato le iniziative per il miglioramento della qualità e predisposto un elenco delle principali procedure assoggettate al controllo di qualità.
- Per quanto riguarda il sistema di segnalazione degli eventi avversi (risk management), l'Istituto ha evidenziato, nella documentazione in esame, le misure poste in essere per garantire una maggiore sicurezza del paziente.
- Nella documentazione è presente l'elenco delle convenzioni con strutture di ricerca e Università che prevedono l'integrazione di personale presso l'IRCCS.

1.B Dati macroeconomici

La Commissione, esaminati gli schemi di Stato Patrimoniale e di Conto Economico sia della Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza che della gestione ospedaliera per il biennio 2016-2017, prende atto che il bilancio della Fondazione è in attivo, come si rileva dal seguente prospetto:

DATI RIASSUNTIVI DELLO STATO PATRIMONIALE		
<i>(valori in migliaia di euro)</i>		
	Bilancio 2016	Bilancio 2017
Attività		

Immobilizzazioni immateriali	18.990	17.980
Immobilizzazioni materiali	89.210	86.899
Immobilizzazioni finanziarie	24.991	24.999
A) Totale immobilizzazioni	133.191	129.878
Rimanenze	11.387	12.147
Crediti	31.060	44.141
Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni	14.170	15.691
Disponibilità liquide	16.618	17.060
B) Attivo Circolante	73.235	89.039
	656	750
<u>Totale attivo</u>	207.082	219.667
	Bilancio 2016	Bilancio 2017
Passività		
A) Patrimonio Netto	2.720	4.906
B) Fondi rischi ed oneri	4.270	3.727
C) Trattamento fine rapporto	56.880	54.839
D) Debiti	126.439	140.639
E) Ratei e risconti passivi	16.773	15.556
<u>Totale Patrimonio netto e passivo</u>	207.082	219.667
DATI RIASSUNTIVI DEL CONTO ECONOMICO		
<i>(valori in migliaia di euro)</i>		
	Bilancio 2016	Bilancio 2017
Valore della Produzione	298.690	311.856
Costo della Produzione	296.678	310.944
Differenza	2.012	912
Proventi e oneri finanziari +/-	- 73	- 15

Rettifiche di valore attività finanziarie +/-	72	-	37
Proventi e oneri straordinari +/-	-	-	-
Risultato prima delle imposte	2.011	860	
Imposte dell'esercizio	- 620	-	651
Utile (Perdita) dell'esercizio	1.391	209	

Per quanto riguarda la gestione ospedaliera, dall'esame della documentazione si rileva che, relativamente all'anno 2016, il conto economico evidenzia un utile di € 583.392,22; mentre , per quanto riguarda l'anno 2017, si rileva una perdita pari a € 262.436,47.

Il bilancio sezionale del periodo 2016-2017 evidenzia i seguenti valori:

C.10 Schema del bilancio sezionale della ricerca dell'ultimo biennio		
CONTO ECONOMICO	2016	2017
CONTRIBUTI DELLA RICERCA		
Contributi c/esercizio da Ministero Salute		
per ricerca	2504	3071
5 per mille	1400	1315
Altri	367	387
Contributi c/esercizio da Regione		
per ricerca		
Altri		
Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni		
per ricerca		
Altri		
Contributi c/esercizio da altri enti pubblici		
per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)		
Altri	17	1309
Contributi c/esercizio da privati		
no profit per ricerca	319	646
profit per ricerca		
Altri (Contributi speriment., liberalità ,donazioni)	3109	2771
Contributi c/esercizio da estero		
con specifica (Università)	39	386
TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)	7755	9885
COSTI DIRETTI DELLA RICERCA		
Acquisti di beni e servizi		
materiale di consumo per attrezzature diagnostiche		
materiale di consumo per attrezzature scientifiche	1124	1076
manutenzioni per attrezzature diagnostiche		

manutenzioni per attrezzature scientifiche	702	661
noleggi per attrezzature diagnostiche		
noleggi per attrezzature scientifiche		
altro per ricerca	868	1076
altro sanitari		
altro non sanitari		
Personale sanitario		
di ruolo dell'ente	3808	4157
di ruolo di altro ente	470	491
a progetto		
co.co.co.	1080	1406
collaborazioni occasionali		
altro (con specifica)		
Personale amministrativo		
con specifica (impiegati)	147	112
Personale tecnico - professionale		
con specifica		
Godimento di beni di terzi		
attrezzature sanitarie e scientifiche		
altro (con specifica)		
Ammortamenti dei beni immateriali		
con specifica		
Ammortamenti beni materiali		
attrezzature diagnostiche		
attrezzature scientifiche	400	400
Altro		
Oneri diversi di gestione		
con specifica (Biblioteca)	321	316
Accantonamenti		
con specifica		
Variazioni rimanenze		
con specifica		
TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)	8920	9695
DIFFERENZA (A-B)	-1165	190
COSTI INDIRETTI DI GESTIONE		
con specifica (10% costi diretti al netto ammortamenti)	-852	-930
RISULTATO FINALE	-2017	-740

1.C Attività assistenziale

L'IRCCS eroga prestazioni assistenziali in area di malattie genetiche, terapie innovative e medicina rigenerativa.

L'Ospedale è organizzato, dal 2018, in dieci dipartimenti (42 unità cliniche):

Cardiologico –vascolare;

Diagnostica di Laboratorio e TrASFusionale;

Emergenza, Accettazione e Area Critica;

Età Evolutiva;

Onco – Ematologico;

Scienze Chirurgiche;

Scienze Mediche;

Scienze Radiologiche;

Testa Collo,

Risorse Umane.

L'offerta sanitaria prevede, altresì, la diagnostica per immagini, la medicina di laboratorio e le attività ambulatoriali polispecialistiche.

Sono attive 26 sale operatorie (di cui una sala operatoria ibrida per l'attività cardiocirurgica), suddivise in 8 blocchi operatori.

L'Ospedale dispone di tecnologie avanzate tra cui il sistema robotico chirurgico per interventi urologici, maxillo-facciali, ginecologici, addominali e toracici, la TAC intraoperatoria e il neuro-navigatore.

Il numero di posti letto complessivi per l'anno 2018, tutti accreditati con il SSN, è pari a 865, suddivisi in 324 chirurgici, 425 medici, 70 di riabilitazione e 46 di terapia intensiva, per complessive 33 specialità di degenza.

Di seguito alcuni dati sanitari evidenziati nella documentazione relativamente al periodo 2016-2018:

numero totale dei posti letto: 887 (anno 2016), 884 (anno 2017), 865 (anno 2018);

numero totale dei ricoveri per anno: 51.317 (anno 2016) e 48.287 (anno 2017), 43.479 (anno 2018);

numero totale, per anno, dei ricoveri per patologie relative alla richiesta di conferma: 42.152 (anno 2016) e 39.654 (anno 2017), 35.914 (anno 2018);

percentuale per anno tra i totali dei due tipi di ricovero sopra indicati: 3,08 (anno 2016) e 3,63 (anno 2017), 4,84 (anno 2018);

degenza media: 5,57 (anno 2016), 5,91 (anno 2017), 6,44 (anno 2018);

indice di occupazione dei posti letto: 71,07% (anno 2016), 71,70% (anno 2017), 88,70 (anno 2018);

indice comparativo di performance: 0,93 (anno 2016), 0,97 (anno 2017), 1,02 (anno 2018);

indice di case mix per la misurazione della complessità della casistica trattata e peso medio del DRG: 1,10 (anno 2016), 1,13 (anno 2017) e 1,16 (anno 2018).

Di seguito i 20 DRG più frequenti relativamente al periodo 2016-2018:

CODICE DRG	DESCRIZIONE	ANNO 2016	ANNO 2017
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	1195	818
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	1000	967
301	Malattie endocrine senza CC	833	582
409	Radioterapia	795	541
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	790	743
316	Insufficienza renale	725	734
500	Interventi su dorso e collo eccetto per artrodesi vertebrale senza CC	704	744
82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	679	633
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	648	694
202	Cirrosi e epatite alcolica	594	637
294	Diabete, età > 35 anni	556	
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	526	363
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	502	489
35	Altre malattie del sistema nervoso senza CC	492	465
297	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC	437	438
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	423	445
17	Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	397	
401	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici con CC	393	407
402	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	393	
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	389	
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata		380
296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC		355
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi		365

CODICE DRG	DESCRIZIONE	ANNO 2018
500	Interventi su dorso e collo eccetto per artrodesi vertebrale senza CC	767
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	718
316	Insufficienza renale	651
202	Cirrosi e epatite alcolica	631
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	620
82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	612
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	593
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	513
544	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori	497
35	Altre malattie del sistema nervoso senza CC	449
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	440

234	Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	409
297	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC	403
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	402
409	Radioterapia	396
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	393
296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC	379
401	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici con CC	363
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	353
301	Malattie endocrine senza CC	344
17	Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	340
179	Malattie infiammatorie dell'intestino	332
574	Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	327
402	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	326

Per quanto riguarda l'indice di attrazione da altre Regioni, l'Istituto ha indicato le seguenti tabelle:

DRG_COMPLETO		2016			2017		
		Ricoveri Extraregionali	Totale ricoveri	%	Ricoveri Extraregionali	Totale ricoveri	%
409	Radioterapia	202	795	25,4%	147	541	27,2%
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	168	1000	16,8%	170	967	17,6%
301	Malattie endocrine senza CC	153	833	18,4%	113	582	19,4%
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	125	648	19,3%	135	694	19,5%
500	Interventi su dorso e collo eccetto per artrodesi vertebrale senza CC	118	704	16,8%	125	744	16,8%
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	117	790	14,8%	95	743	12,8%
202	Cirrosi e epatite alcolica	111	594	18,7%	114	637	17,9%

82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	99	679	14,6%	119	633	18,8%
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	93	1195	7,8%	71	818	8,7%
401	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici con CC	80	393	20,4%	81	407	19,9%
35	Altre malattie del sistema nervoso senza CC	79	492	16,1%	75	465	16,1%
297	Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC	78	437	17,8%	73	438	16,7%
311	Interventi per via transuretrale senza CC	77	251	30,7%	78	264	29,5%
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	75	331	22,7%	87	365	23,8%
316	Insufficienza renale	75	725	10,3%	93	734	12,7%
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	71	526	13,5%	49	363	13,5%
402	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	71	393	18,1%	55	352	15,6%
55	Miscelanea di interventi su orecchio, naso, bocca e gola	71	452	15,7%	59	403	14,6%
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	69	664	10,4%	84	582	14,4%
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	63	423	14,9%	60	445	13,5%
300	Malattie endocrine con CC	62	279	22,2%	46	256	18,0%

17	Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	58	397	14,6%	37	261	14,2%
290	Interventi sulla tiroide	57	193	29,5%	45	168	26,8%
403	Linfoma e leucemia non acuta con CC	57	320	17,8%	78	336	23,2%
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	56	563	9,9%	56	342	16,4%
240	Malattie del tessuto connettivo con CC	55	335	16,4%	46	268	17,2%
324	Calcolosi urinaria senza CC	53	164	32,3%	59	152	38,8%
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	52	389	13,4%	38	291	13,1%

2018

DRG descrizione	Ricoveri Extraregionali	Totale ricoveri	%
500 Interventi su dorso e collo eccetto per artrodesi vertebrale senza CC	124	767	16,2%
12 Malattie degenerative del sistema nervoso	73	718	10,2%
316 Insufficienza renale	64	651	9,8%
202 Cirrosi e epatite alcolica	119	631	18,9%
410 Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	103	620	16,6%
82 Neoplasie dell'apparato respiratorio	101	612	16,5%
203 Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	136	593	22,9%
87 Edema polmonare e insufficienza respiratoria	39	513	7,6%
544 Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori	36	497	7,2%
35 Altre malattie del sistema nervoso senza CC	73	449	16,3%
172 Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	81	440	18,4%
234 Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	41	409	10,0%

297 Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC	61	403	15,1%
125 Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	41	402	10,2%
409 Radioterapia	92	396	23,2%
266 Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	31	393	7,9%
296 Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC	39	379	10,3%
401 Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici con CC	68	363	18,7%
408 Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	71	353	20,1%
301 Malattie endocrine senza CC	66	344	19,2%
17 Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	36	340	10,6%
179 Malattie infiammatorie dell'intestino	45	332	13,6%
574 Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	35	327	10,7%
402 Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	52	326	16,0%

Nella documentazione è presente l'elenco delle apparecchiature assistenziali più significative acquistate nel periodo 2016-2018.

I più rilevanti percorsi assistenziali attivati nel periodo 2016-2018 all'interno della struttura sono:

Elenco	Anno di attivazione
CUP ricoveri e ambulatoriale	2018
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il paziente con ictus cerebrale acuto	2017
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Lung Unit	2017
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Breast Unit	2016
Pacchetti ambulatoriali complessi	2016
Check-list per la sicurezza del paziente in sala operatoria	2017
Sportello Malattie Rare	2017
Corretto utilizzo soluzioni concentrate di potassio	2017
Processo di segnalazione gestione eventi avversi, eventi sentinella	2016

Nella documentazione è presente l'elenco, con relativa descrizione, delle procedure per la prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere (Commissione Infezioni Ospedaliere, sistemi di monitoraggio, ecc.), nonché la descrizione dei progetti formativi interni, effettuati nel periodo 2016-2018, finalizzati all'assistenza.

A seguire le principali procedure diagnostiche e terapeutiche e quelle chirurgiche:

PROCEDURE DIAGNOSTICHE, TERAPEUTICHE	QUANTITA' DI PRESTAZIONI FORNITE ANNO 2016	QUANTITA' DI PRESTAZIONI FORNITE ANNO 2017
Trattamenti con farmaci innovativi in campo oncologico, immunoterapia e anti-HCV	110858	50510
Trattamenti radioterapici con Acceleratore Lineare (Truebeam ST 2X). Tecniche di imaging ad altissima risoluzione che permettono di erogare la terapia sia su bersagli statici che mobili.	1429	1352
Trombolisi farmacologica finalizzata alla riduzione della mortalità e degli esiti invalidanti a seguito di stroke. La ricanalizzazione precoce è un predittore di outcome clinico favorevole. Presenza di un PDTA ospedaliero.	12	27

PROCEDURE CHIRURGICHE	QUANTITA' DI PRESTAZIONI FORNITE ANNO 2016	QUANTITA' DI PRESTAZIONI FORNITE ANNO 2017
Sostituzione valvolare aortica trans catetere per il trattamento della stenosi aortica (TAVI)	81	265
Interventi toracotomia miniinvasiva (Valvolari)	8	10
Trombolisi meccanica	42	75
Broncoscopia operativa	214	346
Interventi urologici, maxillo facciali, ginecologici, addominali e toracici in robotica mediante Robot da Vinci	106	175
Approccio antero-posteriore della colonna	286	282
Craniotomie mediante neuronavigatore. Il neuronavigatore rappresenta un innovativo approccio neurochirurgico fornendo in tempo reale la mappatura della zona cerebrale coinvolta. Aumenta la precisione dell'atto operatorio.	122	150

L'Istituto ha descritto i trials clinici attivati nel periodo 2016-2018.

L'Istituto è stato individuato, nel 2012, dalla Regione Puglia quale Centro Interregionale di Riferimento per le Malattie Rare e presso lo stesso è stato attivato nel 2012 un Registro Regionale delle Malattie Rare.

L'Istituto dispone delle seguenti banche di materiale biologico:

- Genomic and Genetic Disorders Biobank (GGDB)
- Banca del Latte Umano Donato "Allattiamo la Vita" (BLUD)
- Banca del Sangue Cordonale Regione Puglia (Puglia CBB).

Dalla documentazione si rileva che l'Istituto è dotato di un Sistema Informativo Aziendale (SIA) che supporta le esigenze funzionali, i fabbisogni informativi e i processi che hanno luogo nelle aree di attività aziendali dell'IRCCS: area clinico-sanitaria, area amministrativo-contabile, area delle risorse umane, area direzionale, area della ricerca scientifica.

L'area clinico-sanitaria è gestita da una soluzione integrata a livello aziendale e centrata sul paziente che rende disponibili le funzioni e le informazioni necessarie a tutti gli operatori coinvolti nella gestione del paziente - secondo opportuni profili d'accesso e nel rispetto del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati europeo (GDPR - (Regulation European Union) 2016/679)).

Il Sistema Informativo Sanitario offre ai suoi circa 1.200 utenti le funzionalità necessarie per la gestione delle informazioni trattate nei processi di diagnosi e cura che hanno luogo nelle diverse unità operative in cui viene effettuata l'attività clinico-sanitaria dell'Istituto: servizi di accettazione, di prenotazione e di sportello, ambulatori, unità di degenza, farmacia, sale operatorie, Pronto Soccorso, servizi diagnostici quali Laboratorio Analisi, Servizio Trasfusionale, Microbiologia, Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Senologia, Centro PET, Medicina Nucleare, Endoscopia Digestiva, Anatomia Patologica, Cardiochirurgia.

Il sistema consente di gestire il processo di ricovero, e in parte anche quello ambulatoriale, in modalità completamente digitale offrendo le funzionalità necessarie per la prenotazione e l'accettazione del ricovero, l'immissione di richieste ai servizi diagnostici, il ritorno degli stati di lavorazione delle richieste e dei referti firmati digitalmente nel Dossier Sanitario Elettronico, la prenotazione e refertazione delle consulenze specialistiche, la compilazione della lettera di dimissione e della SDO, il calcolo dei DRG e la rendicontazione agli organi regionali, il rilascio della copia della cartella clinica di ricovero.

Il sistema è integrato con il sistema informativo regionale per quanto attiene alla ricetta dematerializzata.

L'Istituto partecipa alla Rete GARR-IRCCS.

1.D Attività di ricerca

A partire dall'anno 2013 l'Ospedale svolge la sua attività scientifica secondo la nuova tematica di riconoscimento dell'IRCCS, "Malattie genetiche, terapie innovative e medicina rigenerativa".

Richiamando i "Risultati sulla ricerca corrente del 2017" rilasciati dal Ministero della Salute, l'Istituto evidenzia di aver conseguito negli ultimi anni un netto miglioramento delle performance e della qualità della ricerca. Nel 2017, si rileva, c'è stato un aumento sostanziale della percentuale di pubblicazioni scientifiche presentate rispetto al 2016, ma l'aspetto più importante, sottolinea l'istituto, è l'incremento dell'Impact Factor, ovvero la percentuale di impatto che tali pubblicazioni hanno avuto nel settore della Ricerca, il quale ha registrato un incremento del 150% su una media del 105%. L'Istituto Casa Sollievo ha ottenuto, inoltre, il terzo posto nella classifica per quanto riguarda l'aumento del numero di trial clinici validati dall' AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): tra il 2016 e il 2017 sono

aumentati del 120%. A tal proposito, si è dato inizio nel 2017 a due importanti studi: il primo riguarda una sperimentazione di fase I sulla terapia anti-Sclerosi Multipla con cellule staminali neurali, approvata dal Ministero della Salute e dall'AIFA (cod. EudraCT 2015-004855-37); il secondo riguarda una sperimentazione di fase I/II sulla terapia anti-glioma con farmaci biologici (cod. EudraCT: 2016-001761-92).

Il biennio 2016-2017 ha visto un coinvolgimento sempre più intenso delle unità cliniche e di laboratorio in progetti di ricerca scientifica finanziati in risposta a bandi competitivi dell'Unione Europea, di fondazioni no-profit e del Ministero della Salute. I ricercatori dell'Istituto hanno proseguito le attività di ricerca previste nell'ambito dei progetti Giovani Ricercatori e Ricerca Finalizzata finanziati su bando competitivo del 2011. Sono, inoltre, iniziate le attività di ricerca relative a due progetti di Ricerca Finalizzata di cui il nostro Ente è risultato vincitore sul Bando 2012-2013. Nel dicembre 2017 sono stati, inoltre, pubblicati i risultati del Bando di Ricerca Finalizzata 2016, in cui l'Istituto è risultato vincitore di 4 progetti: 2 di Ricerca Finalizzata e 2 di Giovani Ricercatori. Nella graduatoria Giovani Ricercatori, l'IRCCS Casa Sollievo è risultato l'unico ad avere due progetti tra i primi dieci finanziati, classificandosi al secondo posto con il progetto dal titolo "High dimensional resolution of leukemia stem cells heterogeneity by flow cytometry as a prognostic and predictive biomarker in T-cell acute lymphoblastic leukemia" e all'ottavo posto con il progetto dal titolo "Unveil the role of cell-free circulating microRNA in lung cancer".

Nel 2016-2017, inoltre, l'Istituto è risultato tra i destinatari di fondi erogati dal Ministero della Salute per i seguenti Bandi del Conto Capitale: Esercizio Finanziario residuo 2015, Bando 2016-2017 categoria A, Bando 2016-2017 categoria B, quest'ultimo all'interno dei fondi riservati alle reti IRCCS. I suddetti sono stati utilizzati nel 2018 per l'acquisizione e l'installazione di strumentazione nel nuovo polo di ricerca ISBReMIT nonché in alcuni reparti dell'Ospedale Casa Sollievo.

L'IRCCS Casa Sollievo, dal novembre 2016, è socio ordinario della Rete Alleanza Contro il Cancro, la quale ha lo scopo di promuovere la collaborazione attiva fra i soggetti membri (IRCCS pubblici e privati) su comuni progetti di ricerca contestualizzati al raggiungimento di una migliore diagnosi, terapia e riabilitazione del paziente oncologico e di agevolare lo scambio di informazioni, di conoscenze, di dati, di risultati scientifici e di personale tra gli associati. A tal proposito, Casa Sollievo partecipa allo studio ACC LUNG ("Validation of the Alliance Against Cancer Lung panel in patients with Non Small Cell Lung Cancer"), promosso da Alleanza Contro il Cancro e dall'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, centro promotore dello studio.

Al fine di promuovere e potenziare la ricerca, sono state implementate le unità trasversali di supporto ai ricercatori: cioè il Grant Office e il Clinical Trial Office, nonché le Unità di Biostatistica, di Bioinformatica e di Riprogrammazione Cellulare, in staff alla Direzione Scientifica. Sono stati, altresì, implementati i service di sequenziamento di nuova generazione, di microscopia confocale e di citofluorimetria.

Le possibilità di studio offerte dal nuovo polo scientifico nell'ambito delle patologie neurodegenerative, genetiche e tumorali, si rileva nella documentazione, hanno attratto nuovi giovani ricercatori, giunti a Casa Sollievo sia dall'Italia che dall'estero, portando all'istituzione di 3 nuove Unità di Ricerca. L'eccellente preparazione di questi ricercatori, insieme all'innovazione dei loro progetti, è testimoniata dalla loro capacità di attrarre finanziamenti (10 progetti nel biennio 2016-17).

Nel 2018, l'IRCCS, nell'ambito dei progetti europei, è risultato vincitore dei seguenti progetti: Eranet JPND-2018, per un progetto dal titolo "European eHealth care model for rare neurodegenerative diseases"; un progetto all'interno della call H2020-MSCA-ITN-2018 dall'acronimo TRIM-NET; un progetto nella call H2020-SC1-FA-DTS-2018-2020 dall'acronimo PHARAON e uno nella call DT-TDS-01-2019 "Smart and healthy living at home" dall'acronimo GATEKEEPER.

Di seguito si riporta il totale dell'Impact factor normalizzato e grezzo nel triennio 2016-2018 nonché il numero di pubblicazioni:

ANNO	N° Pubblicazioni	IF NORMALIZZATO
2016	223	845,70
2017	266	1.054,20
2018*	214	849,01

* Il dato è stato sottomesso al Ministero della Salute in fase di Rendicontazione della RC2019.

L'organizzazione della ricerca prevede, secondo il programma triennale, quattro linee di ricerca, che si descrivono brevemente.

Linea 1: Malattie genetiche e malattie rare.

Gli obiettivi di tale linea sono:

- identificazione e classificazione di malattie genetiche e rare;
- studio delle basi biologiche di queste patologie mediante mappatura e clonaggio di geni-malattia;
- identificazione di approcci terapeutici mirati (medicina personalizzata).

Linea 2: Malattie complesse e Terapie innovative.

Tale linea persegue i seguenti obiettivi:

- definizione di meccanismi patogenetici e pathway di controllo e risposta tra fattori ambientali e caratteristiche dell'organismo ospite;
- implementazione di approcci terapeutici innovativi, basati sulla risposta individuale ai farmaci (farmacogenetica e farmacogenomica)

Linea 3: Oncologia

Gli obiettivi della linea sono:

- identificazione dei meccanismi genetico-molecolari dello sviluppo e progressione dei tumori;
- identificazione di marker per la diagnosi precoce, la prognosi e la risposta alla terapia;

- caratterizzazione degli aspetti cellulari e molecolari dei diversi microambienti tumorali e del ruolo della componente staminale dei tumori, al fine di identificare eventuali nuovi bersagli terapeutici e marcatori diagnostici

Linea 4: Patofisiologia della rigenerazione cellulare.

Tale linea ha come fini:

- lo studio dei meccanismi fisiologici legati al mantenimento dell'integrità dei tessuti e di quelli patogenetici che determinano danno tissutale;
- lo studio in chiave traslazionale di possibili terapie rigenerative a base cellulare, genica e farmacologica;
- il prelievo, la selezione, la coltivazione, il biobancaggio e la preparazione per inoculazione di cellule staminali neurali in protocolli di fase 1.

Per ogni linea di ricerca sono specificati gli indicatori e i principali risultati ottenuti.

Nella documentazione è presente l'elenco delle apparecchiature di ricerca significative o innovative acquisite nel periodo 2017-2018.

L'Istituto evidenzia con apposita tabella i progetti, compresi quelli della ricerca finalizzata, finanziati e attivi nel triennio 2016-2018, suddivisi per fonte di finanziamento, anno in cui si è ottenuto il finanziamento ed entità dello stesso.

L'Istituto ha evidenziato, con apposite tabelle, la denominazione dei laboratori di ricerca, il relativo personale, l'attività svolta e l'HINDEX complessivo per singolo laboratorio.

L'Istituto presenta 9 brevetti, di cui solo 2 registrati nel 2017, senza indicazione di introiti economici.

Nella documentazione sono indicati i prodotti della ricerca traslazionale più significativi ed i 50 articoli scientifici più significativi con relativa citation index, i progetti formativi interni finalizzati alla ricerca del triennio 2016-2018, le collaborazioni con altri enti e istituzioni estere.

La capacità di attrarre contributi pubblici e privati per l'attività di ricerca nel periodo 2016-2017 si evince dalla sotto riportata tabella:

ATTIVITA' DI RICERCA

	Anno 2016	Anno 2017
Contributi pubblici italiani	€ 4.288	€ 6.082
Contributi pubblici europei	€ 39	€ 386
Contributi pubblici extra europei (NIH ecc.)		

TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI	€ 4.327	€ 6.468
Contributi privati italiani	€ 347	€ 691
Contributi privati europei		
Contributi privati extra europei (NIH ecc.)		
TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI	€ 347	€ 691
Donazioni	€ 1.894	€ 1.639
Brevetti		
Altri contributi (sperimentazioni di ricerca)	€ 1.187	€ 1.087

2. ISPEZIONE AD ALCUNE UNITA' CLINICHE DI ECCELLENZA – PARTE 1 -

La Commissione, nelle persone del prof. Tagliaferri e della dott.ssa Serafini, come da programma, ha iniziato la site visit a partire da alcune strutture dell'area clinica dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, di seguito elencate:

UOC Cardiochirurgia

La struttura è stata presentata dal Dott. Carlo Vigna, Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Emodinamica.

L'Unità, inaugurata nell'agosto 2016, svolge attività chirurgica per il trattamento di patologie dell'apparato cardio-vascolare di elevata complessità con sinergia di diverse discipline chirurgiche e con l'utilizzo di procedure di imaging avanzato.

Nel 2018 è stato avviato l'utilizzo quotidiano della Sala Angiografica Ibrida per interventi endovascolari mini-invasivi particolarmente complessi, con elevato rischio di conversione chirurgica open o che richiedano un approccio multidisciplinare (Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Radiologia Interventistica, Emodinamica Cardiologica, Elettrofisiologia).

Gli Impianti Valvolari Aortici Transcatetere (TAVI) e le sostituzioni valvolari incidono maggiormente sull'utilizzo della Sala Ibrida.

UOC Maxillo-Facciale

La struttura è stata presentata dal Responsabile, dott. R. Rocchi, e dalla dott.ssa C. Copelli, che hanno illustrato le innovazioni tecnologiche e i filoni di ricerca ad esse connessi seguiti e sviluppati nella struttura stessa.

Viene mostrato il navigatore intraoperatorio, dispositivo in dotazione presso l'UOC, che consente di guidare le fasi chirurgiche di interventi ad alta complessità riguardanti soprattutto il settore oncologico e traumatologico. In particolare, grazie ai software ad esso connessi, viene spiegato, è possibile programmare e simulare le procedure nel pre-operatorio e trasporre quanto pianificato in sede di intervento, con un controllo costante dell'aderenza tra reale e virtuale. Il navigatore e le applicazioni ad esso connesse vengono integrate con altri sistemi tecnologici: la TC intra-operatoria e i sistemi

custom made, con indicazioni e applicazioni che verranno mostrate successivamente durante la visita. Un accenno viene fatto agli altri filoni di ricerca su Big data e intelligenza artificiale nel monitoraggio dell'“health status” e della qualità della vita dopo trattamento per tumori testa-collo.

UOC Geriatria

La struttura, di cui è responsabile il dott. A. Greco, è presentata dal dott. S. Sancarlo, Dirigente Medico Geriatra.

Vengono illustrate le tecnologie che l'IRCCS ha sviluppato nell'ambito di recenti progetti di ricerca nazionali e internazionali nel settore della robotica assistiva. *In primis* viene presentato il robot ASTRO, realizzato dalla Scuola di Studi Superiori Sant'Anna di Pisa nell'ambito del progetto H2020 ACCRA, che vede l'IRCCS, si evidenzia, come unico partner clinico del consorzio. Il robot costituisce un agente di supporto per la deambulazione dei pazienti anziani ed è in grado di misurare la forza muscolare e la capacità di movimento dei pazienti. Viene, inoltre, mostrato il robot antropomorfo MARIO, sviluppato nell'ambito di un altro progetto H2020 che ha avuto come obiettivo l'ideazione di servizi robotici mirati al superamento dell'isolamento sociale degli anziani. Infine, sono illustrate in maniera prototipale, mediante un collegamento remoto con la famiglia di un paziente in terapia sub-intensiva, le possibilità offerte dalla metodica virtual round, che sarà attivata grazie ad un progetto recentemente finanziato.

Al termine della visita alle predette strutture cliniche, la Commissione, con la partecipazione anche del prof. Vincenzo Di Lazzaro, si reca presso la Sala Convegni dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza per l'inizio della Seduta Plenaria, nel corso della quale viene illustrata da parte dei rappresentanti istituzionali l'organizzazione e l'attività dell'Ospedale.

3. SEDUTA PLENARIA

In rappresentanza della Fondazione sono presenti:

il Presidente, *mons. Franco Moscone*,

il Direttore Generale, *dott. Michele Giuliani*,

il Direttore Sanitario, *dott.ssa Gabriella De Vincentis*,

il Direttore Scientifico, *prof. Angelo Luigi Vescovi*,

il Vice Direttore Scientifico, *dott. Massimo Carella*.

Dopo il saluto ai commissari da parte del Mons. Moscone e una sintetica presentazione dell'organizzazione della Fondazione da parte del Direttore Generale, prende la parola il Direttore sanitario, dott.ssa Gabriella De Vincentis, che illustra le attività sanitarie dell'Ospedale.

La dott.ssa De Vincentis evidenzia come l'Ospedale, con una dotazione di 865 posti letto, sia organizzato in dieci dipartimenti suddivisi in 42 unità operative, come specificato nella documentazione inviata al Ministero; presenta, quindi, il trend dei ricoveri, relativamente al periodo

2016-2018, suddivisi in ordinari, diurni e day service, l'andamento dei ricoveri ordinari e il relativo peso medio, l'andamento dell'attività ambulatoriale, il dato sulla corretta compilazione delle SDO; l'attivazione, dal 2016, della cardiocirurgia e della terapia intensiva post-operatoria; alcune innovazioni organizzative riguardanti la lung unit (tumori maligni del polmone), la broncoscopia interventistica e la stroke unit. Altre iniziative, viene illustrato, concernono, in particolare, l'attivazione di un Centro Orientamento Oncologico inserito nella Rete Oncologica Pugliese, l'inserimento dell'Ospedale nelle Reti Regionali delle malattie rare, della terapia del dolore, della radiologia interventistica, emostasi e trombosi. Alcuni ambulatori, evidenzia ancora la dott.ssa De Vincentis, quali l'ambulatorio di epatologia, l'ambulatorio di cardiomiopatie eredo-familiari, l'unità operativa emostasi e trombosi, sono annessi ad attività di ricerca. La presentazione del Direttore Sanitario si conclude con una panoramica delle innovazioni tecnologiche all'interno dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza.

Prende, quindi, la parola il Direttore scientifico, prof. Vescovi.

Il prof. Vescovi inizia la sua presentazione ricordando quella che è la tematica di riconoscimento dell'IRCCS, "Malattie genetiche, terapie innovative e medicina rigenerativa", e quelle che sono le linee di ricerca corrente: 1) Meccanismi patogenetici e terapia delle malattie rare, 2) Meccanismi genetici, predizione, e terapie innovative delle malattie complesse; 3) Genetica e terapia personalizzata in ambito oncologico; 4) Medicina rigenerativa e terapie avanzate. Relativamente al periodo 2016-2018 indica il numero delle pubblicazioni con relativo Impact Factor normalizzato.

Seguono, quindi, alcune slide del Ministero della salute che evidenziano, nel panorama degli IRCCS, la collocazione della produzione scientifica dell'Ospedale, l'Impact Factor per ricercatore, i finanziamenti da privati per progetti di ricerca.

Vengono, successivamente, illustrati i progetti della ricerca finalizzata e giovani ricercatori per i quali l'Ospedale ha ottenuto finanziamenti, i finanziamenti in conto capitale ottenuti dal Ministero della salute, la capacità dell'istituto di attrarre risorse, i finanziamenti europei conseguiti per progetti di ricerca, i progetti industriali.

Il prof Vescovi evidenzia poi come l'Ospedale partecipi a diverse Reti, quali il distretto H-Bio Puglia, che aggrega tutti i centri di ricerca pubblici e privati regionali impegnati in progetti di ricerca medica, biotecnologica e biomedicale; il distretto INNOVAAL, un'aggregazione pubblico-privata senza fini di lucro che comprende 16 imprese e 4 Centri di ricerca che si dedicano alla ricerca scientifica, *all'innovazione e al trasferimento tecnologico nel settore dell'Ambient Assisted Living* e in generale delle tecnologie a favore del mondo degli anziani; ed, ancora, la partecipazione ad alcuni progetti (progetto ACC lung, progetto ACC CAR-T; progetto Forza e progetto Gersom) in quanto aderente alla Rete Alleanza contro il Cancro. Dal gennaio 2019, inoltre, l'Ospedale aderisce all'Associazione Italia Longeva.

Il prof. Vescovi presenta ancora delle slide che evidenzia il numero dei trial clinici attivi e alcuni studi farmacologici di Fase I II riguardanti pazienti affetti da sclerosi multipla e da SLA e pazienti con recidive di glioblastoma; in conclusione, il prof. Vescovi rappresenta che l'autocertificazione Jacie 7 darà all'IRCCS la possibilità di effettuare anche trapianti con le cellule CAR-T, estendendo, anche ai trapianti, il coinvolgimento dell'IRCCS nel progetto sulle CAR-T.

Prende, infine, la parola il dott. Massimo Carella, Vice Direttore scientifico, che illustra l'organigramma della direzione scientifica, l'attività del Grant Office, del Clinical Trial Office, i Servizi che forniscono supporto alla ricerca scientifica, l'attività dell'unità di ricerca di biostatistica e di bioinformatica, dell'unità di riprogrammazione cellulare, dell'unità di sperimentazione in vivo oltre a diverse facilities. Illustra, quindi, i laboratori di ricerca. Presenta, quindi, un estratto dei progetti formativi interni finalizzati alla ricerca, la formazione di alcune specifiche figure professionali, quali il Responsabile per la Farmacovigilanza e il Junior GCP QA. Vengono illustrati, infine, alcuni dati riguardanti l'attività della biblioteca medico-scientifica.

4. ISPEZIONE AD ALTRE UNITA' CLINICHE DI ECCELLENZA – PARTE 2 -

Al termine delle presentazioni, la Commissione ha visitato le seguenti strutture appartenenti all'area clinica:

UOC Radioterapia

La struttura è presentata dal dott. M. Mangiantini, Dirigente Fisico di Scienze Radiologiche.

Nel corso della visita viene presentato l'innovativo acceleratore lineare per Radioterapia Varian Truebeam STx 2.5, in grado di erogare dosi molto elevate adattate alla geometria, anche molto complessa, della massa tumorale. Il dispositivo rende possibili un imaging real time ad altissima risoluzione ed una elevatissima precisione di irradiazione che tiene conto del movimento degli organi e del respiro (gating). Il dispositivo consente di effettuare un ampio spettro di modalità di trattamento: ad intensità modulata (IMRT), radioterapia stereotassica corporea (SBRT) e con fasci di radiazione modulati (VMAT). L'alta precisione permette di ridurre la dose di radiazione ai tessuti sani che circondano il tumore, rendendo il trattamento ben tollerabile e minimizzandone gli effetti collaterali. Il dispositivo Truebeam viene impiegato per lesioni neoplastiche inoperabili del fegato e del pancreas, tumori primitivi o secondari del sistema nervoso, metastasi addominali, oltre che per diverse patologie oncologiche più comuni (testa-collo, mammella, polmone). Il suo utilizzo è inoltre esteso a recidiva di malattia in aree già trattate con la radioterapia.

Sportello Malattie Rare

Interviene il dott. Petracca che illustra quanto segue.

A partire dal 1 novembre 2017, in linea con le indicazioni recentemente formulate dalla Regione Puglia nella DGR 1491 del 03-10-2017, è stato avviato in via sperimentale lo Sportello Malattie Rare, uno strumento di prenotazione agevolata di prestazioni ambulatoriali (visite specialistiche e prestazioni radiologiche) dedicato ai pazienti affetti, o sospetti affetti, da malattie rare. Esso è accessibile telefonicamente, tramite e-mail e con accesso diretto ai pazienti che necessitano di informazioni e

orientamento all'interno della Rete Regionale e Nazionale delle Malattie Rare e/o che necessitano di valutazioni e presa in carico da parte di personale dedicato. Lo Sportello Malattie Rare dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza coinvolge più di venti professionisti afferenti ad altrettante specialità. Grazie all'istituzione dello Sportello Malattie Rare, il numero di certificati di Malattia Rara emessi nel 2018 da Casa Sollievo della Sofferenza è aumentato di oltre il 50% rispetto al 2017.

Nel 2018, lo SMR ha erogato più di 1.000 prestazioni ambulatoriali per oltre 900 soggetti, con una prevalenza di visite afferenti alla specialità di Genetica Medica, che opera, in questo settore, come filtro e come fonte di primo orientamento diagnostico- terapeutico.

5. ISPEZIONE AI LABORATORI DI RICERCA

La Commissione visita successivamente l'area di ricerca scientifica presso l'Istituto di Medicina Rigenerativa ISBREMIT per visitare le seguenti Unità e laboratori.

UPTA, Unità Produttiva per Terapie Avanzate. Responsabile: prof. Angelo Luigi Vescovi.

L'Unità ha l'obiettivo di produrre prodotti farmaceutici appartenenti alla categoria dei "Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate" (ATMP). L'officina consta di un reparto di produzione, di un reparto dedicato al controllo qualità e di aree adibite ad uffici e allo stoccaggio di materiali.

I locali adibiti alla produzione, situati in aree classificate in accordo alle cGMP, sono strutturati in modo razionale al fine di effettuare attività tra loro sempre omogenee e di limitare al massimo interferenze nei flussi o contaminazione tra le aree produttive. Il reparto di produzione consta di 3 locali di classe B, ciascuno dotato di air-lock IN/OUT, un locale BL3 ed aree accessorie di classe C per stoccaggio materiali, vestizione e preparazione di materiali sussidiari. Il reparto controllo qualità, sito in area non classificata, consta di aree di stoccaggio e preparazione materiali, e locali per attività di QC microbiologico e cellulare per il controllo e il rilascio dei lotti di prodotto farmaceutico.

L'intera officina è strutturata in modo da poter condurre contemporaneamente la produzione di prodotti per terapie cellulari autologhe ed eterologhe, terapia genica e biopolimeri da utilizzarsi da soli o in combinazione con prodotti cellulari.

Il primo processo produttivo di UPTA, già soggetto ad ispezione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, prevede la produzione di cellule staminali neurali umane a partire da tessuto neurale fetale, ottenuto in seguito ad aborti spontanei o morti naturali in utero.

Cancer Stem Cells

La struttura, di cui è responsabile la dott.ssa Elena Binda, si occupa dello studio della componente staminale del tumore, in relazione alla sua organizzazione, alle pathways di controllo proliferativo/differenziativo, al rapporto con il microambiente e alle capacità di progressione.

Laboratorio di Ematopatologia

Il laboratorio, di cui è responsabile il dott. Vincenzo Giambra, studia i meccanismi molecolari e cellulari che regolano il mantenimento e lo sviluppo delle cellule staminali tumorali nelle leucemie linfoblastiche acute di tipo T (LLA-T).

Laboratorio Cancer Biomarkers

Il laboratorio, di cui è responsabile il dott. Fabrizio Bianchi, si occupa dello sviluppo e validazione analitica/clinica di pannelli di biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi mediante analisi di acidi nucleici nei tessuti tumorali e nel sangue (biopsia liquida).

Unità di Ingegneria Tissutale. Responsabile: ing. Fabrizio Gelain.

L'Unità, di cui è responsabile l'ing. Fabrizio Gelain, si occupa dello sviluppo di prodotti combinati di cellule staminali neurali e biopolimeri a scopo traslazionale per la riparazione di danni meccanici del midollo spinale.

Unità di Riprogrammazione Cellulare

L'Unità, di cui è responsabile la dott.ssa Jessica Rosati, effettua studi sulla riprogrammazione di fibroblasti cutanei provenienti da pazienti affetti da malattie del sistema nervoso su base genetica o da donatori sani.

Unità di Bioinformatica

L'Unità, di cui è responsabile l'ing. Tommaso Mazza, si occupa dello sviluppo e utilizzo di metodi informatici e statistici nell'ambito della biologia dei sistemi, bioinformatica e high performance computing. È unità di supporto ai laboratori di ricerca.

Al termine della visita ai laboratori segue la presentazione alla commissione, nell'aula meeting ISBReMIT, da parte dei ricercatori, dei risultati più importanti conseguiti negli ultimi 2 anni in ciascuna delle 4 linee di ricerca attive presso 'IRCCS, come di seguito specificato.

Relazione del dott. Ferdinando Squitieri, responsabile dell'Unità di Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare, nell'ambito della linea di ricerca "Meccanismi patogenetici e terapia delle malattie rare.

"L'Unità è nata nel 2015 con la precisa missione di finalizzare lo studio della malattia di Huntington all'acquisizione di una cura. L'unità dispone di centri di osservazione sulla malattia di Huntington ed ha, presso l'Ospedale Casa Sollievo, una forte capacità di attrazione grazie alla visibilità scientifica, alla fitta rete di collegamenti sul territorio nazionale ed internazionale ed all'impegno costante in ambito di sperimentazioni terapeutiche innovative. L'attività di ricerca si articola attraverso linee di studio in ambito genetico, clinico e biologico. In ambito genetico l'unità collabora al miglioramento della sensibilità, specificità ed affidabilità del test sul dna a scopo diagnostico ed alla caratterizzazione di aplotipi di popolazione nella prospettiva di nuove terapie geniche/genetiche selettive. In ambito di biologia cellulare l'unità collabora alla elaborazione di linee cellulari da tessuti periferici di pazienti per la formazione di modelli neuronali da cellule staminali pluripotenti ed all'analisi di recettori e partners cellulari che possono rappresentare nuovi markers biologici e target terapeutici. In ambito clinico,

l'unità è impegnata in un ampio spettro di studi osservazionali con l'obiettivo di migliorare l'interpretazione di varianti atipiche di malattia come le forme pediatriche, di imaging con tecnologie innovative ad alta definizione, di ricerca di markers clinici. Infine l'unità è impegnata in terapie innovative sperimentali con la prospettiva di applicazione di medicina personalizzata, preventiva e neuroprotettiva. Metodiche innovative utilizzate sono presenti in ambito diagnostico/predittivo (metodiche collegate all'analisi del DNA per la identificazione di genotipi rari), clinico/diagnostico (imaging avanzato e valutazioni con sistemi di intelligenza artificiale), clinico/terapeutico (con strategie di terapia genetica) e biologico/molecolare e cellulare (metodiche di riprogrammazione cellulare). Risultati ottenuti sono stati pubblicati su giornali di elevato impatto. Esempi sono forniti al riguardo. L'unità svolge ricerca traslazionale perché traduce la conoscenza acquisita dai pazienti a progetti biologici e viceversa. I finanziamenti rilevanti riguardano progetti Ministeriali (Finalizzata 2016), Europei (JPND), di ricerca corrente ed in collaborazione con Istituzioni in ambito nazionale ed internazionale. Le prospettive attese riguardano la possibilità di migliorare la predittibilità di malattia, la prevenzione della neurodegenerazione e l'applicazione di forme ancora più innovative di terapia”.

Relazione del prof. Vincenzo Trischitta, responsabile del Laboratorio di Diabetologia ed Endocrinologia, nell'ambito della linea di ricerca “Meccanismi genetici, predizione e terapie innovative delle malattie complesse”.

“La presentazione del Laboratorio di Diabetologia ed Endocrinologia (LRDE) si concentra su due progetti i cui risultati sono di facile implementazione nella pratica clinica.

- Eterogeneità del diabete tipo 2: studi clinici e genetico-molecolari.

Lo scopo principale del progetto è di districare parte dell'estrema eterogeneità del diabete tipo 2 che costituisce un ostacolo per ritagliare il follow-up e la terapia di questa patologia sulle caratteristiche individuali dei singoli pazienti (medicina di precisione).

Il progetto ha prodotto l'identificazione e la caratterizzazione clinica e genetico-molecolare di una nuova forma di diabete mellito, denominata “Familial Diabetes of the Adulthood” (FDA) e, ad oggi, l'identificazione di due nuovi geni malattia. Questi risultati hanno un evidente impatto traslazionale: i) favorendo una diversa classificazione del diabete mellito che insorge in età adulta e conseguentemente la possibilità di specifici follow-up e trattamenti per specifici sottogruppi di pazienti; ii) arricchendo la possibilità di consulenza genetica per i pazienti e i loro familiari affetti da mutazioni nei due nuovi geni identificati. Lo studio procede alla ricerca di nuovi geni malattie nei pedigree FDA già disponibili e nei nuovi che via via vengono reclutati presso il nostro Istituto. Per la componente molecolare, questo progetto si avvantaggia della solida collaborazione con il Joslin Diabetes Center della Harvard Medical School di Boston (MA, USA).

- Mortalità in pazienti con diabete tipo 2: nuovi biomarcatori e modelli di predizione.

Il diabete tipo 2 rappresenta una delle principali cause di morte. Poter identificare i soggetti a maggior rischio su cui concentrare le non infinite risorse professionali, strutturali ed economiche rappresenta un elemento irrinunciabile per affrontare questo grave aspetto di sanità pubblica.

Il progetto, basato su casistiche storiche create dal laboratorio nel corso degli ultimi 15 anni e con il determinante contributo originale della Unità di Ricerca di Biostatistica, ha prodotto la creazione di un

algoritmo, denominato ENFORCE, per la predizione del rischio di morte in pazienti con diabete tipo 2, parsimonioso, gratuito e di facile utilizzo online <http://www.operapadrepio.it/enforce/enforce.php>

Lo stesso algoritmo, appena pubblicato, è stato accettato anche dalla Società Italiana di Diabetologia, che lo mette a disposizione sul proprio sito per tutti i diabetologi italiani.

Sono in corso ulteriori studi che mirano a migliorare le performance predittive di ENFORCE mediante l'aggiunta di marcatori genetici che provengono da uno studio GWAS appena concluso e da marker metabolici ottenuti da studi di metabolomica appena intrapresi sulle stesse casistiche utilizzate per lo sviluppo dell'algoritmo".

Relazione del dott. Fabrizio Bianchi, responsabile del Laboratorio di Cancer Biomarkers, nell'ambito della linea di ricerca "Genetica e terapia personalizzata in ambito oncologico".

"L'Unità Operativa (UO) di Cancer Biomarkers opera nel settore della ricerca di nuovi biomarcatori tumorali per la diagnosi, prognosi e predizione di risposta terapeutica principalmente del tumore del polmone, e ovaio. L'UO si occupa di studiare anche il ruolo funzionale dei biomarcatori identificati attraverso tecniche di biologia molecolare, cellulare, biochimica e bioinformatica, con lo scopo di sviluppare nuove terapie innovative. I risultati ottenuti dall'attività dell'UO Cancer Biomarkers riguardano principalmente 3 linee di ricerca: i) studio dell'origine dei microRNA circolanti e del loro ruolo funzionale; ii) studio dei meccanismi molecolari microRNA-mediati, coinvolti nella chemioresistenza di cellule metastatiche di tumore polmonare; iii) analisi molecolare di sottotipi aggressivi dell'adenocarcinoma polmonare ancora in fase iniziale. Queste linee di ricerca ambiscono a proporre soluzioni efficaci alle più urgenti criticità riscontrate nella gestione clinica dei pazienti con neoplasia polmonare, ossia: i) l'esigenza di migliorare la diagnosi precoce attraverso lo sviluppo di biomarcatori circolanti; ii) la necessità di individuare una terapia alternativa efficace per i pazienti con tumore chemioresistente; iii) una migliore diagnosi della patologia che permetta di identificare i pazienti con malattia particolarmente aggressiva già durante le prime fasi di sviluppo (Stadio I), che quindi potrebbero beneficiare di un trattamento di tipo multimodale (chirurgia+chemioterapia adiuvante).

I risultati ottenuti da questi progetti hanno consentito di pubblicare nei primi 3 anni di attività della UO Cancer Biomarkers un totale di 15 pubblicazioni (IF totale: 62) e di attirare finanziamenti dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata, GR-2016-02363975, Euro 440.000 per il periodo 2018-2020), dalla Commissione Europea attraverso lo schema ERA-NET H2020 (CLEARLY, Euro 65.000, periodo 2018-2020), dall'Associazione Italiana per la Ricerca contro il Cancro (AIRC, MFAG17568, Euro 220.000, periodo 2016-2018; Three-year fellowships "Costanza Walter" (4 borse disponibili per l'Italia), Euro 90.000, periodo 2017-2019), e dalla Fondazione Umberto Veronesi (Euro 30.000 per l'anno 2017). I risultati scientifici sono stati anche diffusi attraverso poster e comunicazioni orali nei seguenti congressi: i) American Association for Cancer Research (AACR annual meeting 2017, Washington, USA); ii) American Association for Cancer Research (AACR annual meeting 2019, Atlanta, USA); iii) Alleanza Contro il Cancro (meeting annuale 2017, meeting annuale 2018); iv) Società Italiana di Cancerologia (meeting annuale 2018); 1st Joint Meeting on Lung Cancer (OncoAge-MD Anderson joint meeting; Nizza 2018)".

Relazione del dott. Vincenzo Giambra, responsabile del Laboratorio di Ematopatologia, nell'ambito della linea di ricerca "Genetica e terapia personalizzata in ambito oncologico".

La relazione riguarda lo studio "Cellule staminali leucemiche e nuove prospettive immunoterapeutiche per il trattamento delle leucemie di tipo T".

In merito, il dott. Giambra espone quanto segue.

"La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è il tumore ematologico più frequente in età pediatrica e presente tra gli adulti con il 15-20% di casi classificati come tipo T o LLA-T. Costituisce l'80% delle leucemie e circa il 25% di tutti i tumori diagnosticati tra 0 e 14 anni ed è caratterizzata da un'espansione incontrollata di linfociti immaturi. La LLA-T pediatrica è curabile con un intensivo trattamento chemioterapico che può però provocare numerosi effetti collaterali nel tempo. I pazienti adulti invece hanno un'aspettativa di vita molto più bassa (~40% di sopravvivenza in 5 anni). In entrambi casi, le leucemie recidive sono presumibilmente dovute all'incapacità dei trattamenti attuali di eliminare le cellule staminali leucemiche (CSL), ritenute essere particolarmente resistenti alla chemioterapia standard a causa di caratteristiche come una maggiore quiescenza, una resistenza all'apoptosi, un'elevata espressione di enzimi di riparazione del DNA e/o la localizzazione all'interno di microambienti cellulari protettivi ai farmaci.

I nostri studi mirano a caratterizzare geni e vie di segnalazione molecolare, funzionali nei processi di trasformazione leucemica umana e nel mantenimento dell'attività delle CSL nella LLA-T. Inoltre, la nostra attività di ricerca ha come obiettivo quello d'identificare nuovi target cellulari, selettivamente espressi in popolazioni arricchite con CSL e compatibili con approcci di immunoterapia adottiva e l'uso clinico delle CAR T. In particolar modo, utilizzando modelli xenogenici di leucemie umane, tecniche di editing genetico (CRISPR/Cas9) e analisi multiparametriche di citofluorimetria a flusso e di sequenziamento a singola cellula (scRNA-Seq), abbiamo isolato nuove popolazioni cellulari arricchite con CSL nella LLA-T e definito il ruolo oncogenico di determinati complessi trascrizionali che includono i fattori proteici FOXO3a, β -Catenina e NOTCH1, indicandoli come potenziali bersagli farmacologici per il trattamento della LLA-T. Inoltre, i nostri studi preliminari hanno identificato nuovi target molecolari, associati a popolazioni cellulari arricchite con CSL nelle LLA-T (es. EPHB6) e compatibili con l'uso clinico delle CAR-T. L'intento principale dei nostri progetti è infatti quello di caratterizzare processi e marcatori biologici prognostici e predittivi che siano in grado di determinare le dinamiche evolutive di subcloni cellulari di CSL prima e dopo un trattamento chemioterapico, consentendo così la creazione di cure più mirate da adottare nei protocolli terapeutici di medicina personalizzata".

Relazione della dott.ssa Elena Binda, responsabile del Laboratorio Cancer Stem Cells, nell'ambito della linea di ricerca corrente "Genetica e terapia personalizzata in ambito oncologico".

"La ricerca di terapie innovative ed efficaci contro i tumori - sia liquidi che solidi - ha tratto beneficio dalla scoperta dell'esistenza di una piccola sottopopolazione di cellule all'interno della massa tumorale, con un ruolo critico e fondamentale nella stabilizzazione e crescita della neoplasia, nel suo andamento clinico, nonché nel relativo processo di recidiva/metastasi che si verifica pur a seguito di trattamenti farmacologici causandone la letalità. Queste cellule, con caratteristiche di staminalità e tumorigenicità, vengono definite Cancer Stem Cells (CSCs) e rappresentano ad oggi il principale target terapeutico efficace.

L'Unità di Cancer Stem Cells in ISBReMIT focalizza la propria attività sullo studio di neoplasie, ad oggi ancora pressochè incurabili, a carico del sistema nervoso centrale (SNC), colon-retto (CRC), polmone e pancreas, in particolar modo sull'identificazione, isolamento, arricchimento e caratterizzazione della sottopopolazione cellulare staminale tumorale (CSCs) primaria, metastatica e circolante. I dati prodotti nel corso del tempo hanno sottolineato forti somiglianze tra le CSCs e le cellule staminali sane che normalmente sostengono l'omeostasi dei tessuti di provenienza. Per questo motivo l'unità ad oggi si focalizza sulla messa a punto di strategie terapeutiche innovative, mirate, efficaci e non tossiche, rivolte direttamente alle CSCs ed ai loro regolatori/effettori chiave, con modalità quindi paziente-specifica, anche in protocolli combinatori in grado di eludere l'eterogeneità intrinseca di ogni massa neoplastica. Il focus principale è quindi la completa eradicazione della sottopopolazione di CSCs e/o l'inattivazione di molecole chiave tramite utilizzo di biofarmaci, i.e. peptidi, disegnati ad hoc in grado anche di garantire un'efficacia a lungo termine dei trattamenti farmacologici convenzionali, utilizzati con modalità combinatoria. L'attività principale nell'area oncologica consiste nell'isolamento di linee di CSCs primarie, circolanti e metastatiche e nel successivo screening analitico funzionale – *in vitro* ed *in vivo* - e molecolare – genetico, genomico e trascrizionale – in correlazione a quello svolto sui tessuti post-operatori dei tumori primari e metastatici di origine.

La relativa definizione di modelli gerarchici del profilo genico/genomico e proteico, di processi precoci di cancerogenesi e delle differenze tra tessuti tumorali e/metastatici di origine e rispettive cellule staminali, metastatiche e circolanti tumorali isolate viene finalizzata a: 1) comprendere i processi biologici legati alla natura aggressiva di queste patologie neoplastiche, in particolar modo delle recidive e/o metastasi che insorgono anche a seguito di trattamenti farmacologici; 2) individuare geni potenzialmente responsabili delle differenti sensibilità ai farmaci convenzionali; 3) sviluppare un sistema ottimale di arricchimento di cellule staminali, al fine di poterle manipolare e caratterizzare; 4) identificare nuovi effettori specifici per queste cellule che possano costituire target terapeutico innovativo ed efficace, nonché innovativi markers cellulari diagnostici e/o prognostici; 5) disegnare molecole mirate, specifiche e non tossiche; 6) sviluppare un approccio di terapia che sia paziente-specifica e che preveda la combinazione di agenti farmacologici tradizionali e di biofarmaci innovativi CSCs-specifici”.

Relazione dell'ing. Fabrizio Gelain, responsabile del Laboratorio di Ingegneria Tissutale, nell'ambito della linea di ricerca corrente “Medicina rigenerativa e terapie avanzate”.

“L'unità di Ingegneria Tissutale si occupa dello sviluppo di biomateriali biomimetici nanostrutturati peptidici per l'ottenimento di bioprotesi e, più in generale, terapie innovative per la rigenerazione di lesioni nervose e di altri tessuti. In particolar modo è in fase di finalizzazione pre-clinica una terapia per la rigenerazione delle lesioni croniche al midollo spinale.

Da un lato il tema di ricerca si occupa della modellizzazione al computer dell'auto-aggregazione di tali materiali, della loro sintesi, lavorazione e caratterizzazione. Dall'altro si intraprendono test *in vitro* con cellule staminali neurali umane per l'ottenimento di colture cellulari 3D ad alta densità, test di rilascio di neurotrofine e di enzimi degradativi della cicatrice gliotica, test animali per il saggio della biocompatibilità (animali sani) e delle proprietà neuro-rigenerative degli impianti precedentemente

progettati (modelli animali di lesioni midollari)”.

6. INCONTRO DI SINTESI RISERVATO AI COMMISSARI E CONCLUSIONI.

Alla fine della site visit, la Commissione si è riunita per trarre le prime conclusioni. In tale occasione, ha ritenuto opportuno richiedere all’Istituto, per il tramite del competente Ufficio ministeriale, l’invio dei seguenti chiarimenti/documentazione integrativa:

- aggiornamento della “Relazione di risposta ai Verbali di Site Visit del 25 novembre 2015 e del 19 maggio 2016” con riferimento a:
 - 1) pag. 2 punto 2: integrare/aggiornare e indicare, altresì, la data prevista per la conclusione dei lavori della biobanca centralizzata
 - 2) pag. 3 punto 3: modificare (eventualmente anche fornendo un unico riscontro al suddetto punto 3 e al punto 5 di pag. 4) in quanto, come già convenuto dalla Direzione, la risposta del punto 3 alle raccomandazioni è, per mero errore materiale di “copia/incolla”, relativa ad altri argomenti/documenti. Si citano, infatti, il finanziamento che ha permesso la costruzione dell’Istituto ISBReMIT, le stabilizzazioni del 2015 ma non si menzionano le 4 unità del 2016 e le 23 unità del 2017 (vedasi pag. 47 del bilancio d’esercizio 2017), i bilanci in pareggio (in palese contrasto con quanto si evince dalla documentazione trasmessa al Ministero);
- 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;
- si chiede di conoscere
 - a. i profili professionali e attività espletata del personale dedicato alla ricerca “classificato” nel Modulario alle voci “PERSONALE TECNICO SANITARIO” e “COLLABORATORE TECNICO PROFESSIONALE”
 - b. l’afferenza (Area/UO/Unit/ecc.), l’attività espletata e la data di attivazione del rapporto di lavoro del personale che ha frequentato i numerosi corsi di inglese realizzati nel biennio 2016-2017;
- chiarimenti in merito alla seguente affermazione della Società di Revisione Deloitte nella Relazione al bilancio d’esercizio 2017, datata 13 dicembre 2018, (pag. 2, quarto alinea del penultimo capoverso) *“Le nostre conclusioni sono basate sugli elementi probativi acquisiti fino alla data della presente relazione. Tuttavia eventi o circostanze successivi possono comportare che la Fondazione di Religione e Culto Casa Sollievo della Sofferenza – Opera di San Pio da Pietralcina cessi di operare come un’entità in funzionamento.”*;
- si chiede di ricevere copia della seguente documentazione adottata dall’Istituto: consenso informato e privacy.

La Commissione prende atto che con nota del 16 ottobre 2019, acquisita per il tramite del competente Ufficio ministeriale, l'Istituto ha fornito, in relazione ai sopraindicati punti, le necessarie integrazioni ed i chiarimenti richiesti; l'Istituto ha, inoltre, precisato, che in relazione ai dati di bilancio e capacità di attrarre risorse per la ricerca relativamente all'anno 2018, il bilancio 2018 non è stato ancora approvato dal Consiglio di Amministrazione stante la complessa attività di definizione con la Regione Puglia dei valori di produzione accreditata.

L'esame della documentazione prodotta dall'Istituto prima e dopo la site visit, la presentazione delle principali attività clinico-assistenziali e di ricerca scientifica durante la seduta plenaria, i colloqui individuali avuti durante la visita e l'ispezione diretta delle strutture sia assistenziali che di ricerca scientifica, le presentazioni di singoli ricercatori, hanno permesso alla Commissione 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, sulla tipologia dell'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee di ricerca .

L'attività scientifica dell'Istituto appare coerente con la tematica riconosciuta dal Ministero della Salute.

La Commissione ritiene indispensabile, preliminarmente, sottolineare che, a fronte delle raccomandazioni evidenziate nel verbale della precedente site visit relativamente ai finanziamenti di ricerca, le azioni intraprese dall'Istituto hanno dapprima valorizzato e successivamente stimolato il personale, che prontamente ha collaborato, al fine di incrementare l'attività scientifica, come si evince dai risultati esposti sia nella documentazione prodotta che nelle articolate ed esaustive relazioni presentate, sintetizzate al punto 1 del presente verbale.

La Commissione, inoltre, esprime il proprio apprezzamento sulle attività intraprese dalla Direzione Scientifica, con il contributo sostanziale del personale, per la partecipazione alle Reti nazionali.

La Commissione, tenuto conto:

- dell'aumentato numero (per altro ritenuto dalla Commissione positivo) dei progetti finanziati sia a livello nazionale che internazionale, sia delle sperimentazioni profit in essere,
- delle domande di brevetto già presentate, onerose ma non remunerative per l'Istituto,
- della ingente entità annua delle Donazioni a destinazione vincolata alle attività di ricerca, il cui utilizzo non è contemplato nel vigente Statuto,

richiama l'attenzione dei vertici dell'Istituto in ordine alla necessità, a supporto della Direzione Scientifica, di:

a) attivarsi in tempi decisamente brevi, tenuto conto che il vigente Statuto dispone che è necessario il parere del Signor Cardinale Segretario di Stato, per l'adozione dei seguenti Regolamenti:

- Regolamento per la conduzione di ricerche/sperimentazione cliniche profit e non profit ponendo particolare attenzione per le ricerche/sperimentazioni profit sull'impiego dei finanziamenti e alle tempistiche di applicazione dell'IRES: Per quanto riguarda i criteri utilizzati per l'eleggibilità delle proposte di ricerca corrente, sarebbe opportuno che questi venissero considerati adeguati e inclusivi dei parametri di valutazione internazionalmente riconosciuti; sarebbe pertanto auspicabile inserire nella scheda di valutazione, da allegare al Regolamento

per ciascun progetto, un riquadro contenente una sintetica nota che riporti i punti di forza e debolezza evidenziati dal Comitato Tecnico Scientifico.

- Regolamento in materia di Brevetti,
- Regolamento che disciplina l'utilizzo delle Donazioni a destinazione vincolata alle attività di ricerca,

a oggi non presenti;

b) implementare la composizione del grant office della Direzione Scientifica non solo con le figure professionali descritte nella documentazione prodotta dall'Istituto prima e dopo la site visit ma con almeno uno/più profilo/i amministrativo-economico/giuridico esperto/i.

Infine la Commissione invita i vertici dell'Istituto a tenere un continuo rapporto con la Direzione Scientifica sia per dette nomine di posizione/i per l'Istituto medesimo, sia un costante aggiornamento sulle disponibilità economiche per le attività di ricerca.

La Commissione, pur esprimendosi favorevolmente in merito al copioso numero di eventi formativi organizzati nel biennio per il personale, per quanto attiene l'onerosità dei corsi di inglese, prende atto che è minima la partecipazione di operatori assegnati alla Direzione Scientifica (operatori per altro già da tempo in attività presso l'IRCCS), fermo restando che non potrà partecipare ai richiamati corsi il personale di "nuova assunzione" le cui mansioni comportano rapporti per i quali la conoscenza della lingua inglese è requisito imprescindibile per l'assunzione stessa, indipendentemente dalla forma contrattuale.

La Commissione prende atto, per le motivazioni addotte dall'Istituto, che la data prevista per la conclusione dei lavori della biobanca centralizzata è il mese di settembre 2021 e invita l'Istituto medesimo ad aggiornare i competenti Uffici Ministeriali inviando una relazione sullo stato di avanzamento dei lavori in caso di ritardi.

La Commissione è rimasta estremamente impressionata dall'elevatissimo livello tecnologico dell'Unità Produttiva per Terapie Avanzate realizzata dall'IRCCS grazie, soprattutto, alla illuminata guida del Direttore Scientifico al quale va riconosciuto un apprezzamento speciale per la determinazione che ha mostrato nel portare a termine un progetto così complesso.

In questo senso appare di assoluto rilievo che siano stati intrapresi con successo percorsi complessi di accreditamento che forniscono un ambito operativo di assoluta innovatività e di rilievo in ambiti che vanno ben oltre il semplice scenario nazionale.

La Commissione giudica molto favorevolmente la recente implementazione da parte dell'Istituto di una serie di linee di ricerca altamente innovative nell'ambito della medicina rigenerativa. La Commissione ha inoltre valutato molto positivamente il reclutamento di eccellenti giovani ricercatori provenienti da prestigiose istituzioni. In questo scenario, che pone solide basi per una significativa crescita dell'attività di ricerca, non appare sufficientemente delineato il coinvolgimento dei clinici nella stessa attività. Potrebbe pertanto esservi il rischio che il mondo dell'Ospedale, caratterizzato dalla presenza di medici di indubbio valore, possa andare incontro ad uno scollamento dal mondo della ricerca anche in rapporto al non trascurabile carico assistenziale legato all'attività clinica di routine. La Commissione raccomanda una particolare attenzione a questo aspetto attraverso iniziative che possano scongiurare

questo rischio come l'inserimento della partecipazione ai programmi di ricerca tra gli obiettivi principali assegnati ai responsabili delle diverse Unità Operative valorizzandoli nel processo di valutazione. In particolare i progetti più innovativi, come quelli che prevedono l'impiego di cellule staminali in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica o con patologie oncologiche, sono strutturati in maniera molto dettagliata per quanto riguarda produzione e stoccaggio delle cellule staminali, sia in termini di strutture che di personale dedicato, mentre non risulta altrettanto ben definita la parte più applicativa relativamente ai clinici che effettueranno il trapianto e le sale operatorie presso le quali verranno effettuate le procedure. La Commissione ritiene che la valorizzazione del contributo dei clinici sin dalla fase di progettazione della ricerca possa senz'altro contribuire al successo di questi importanti progetti che potrebbero aprire la strada a terapie innovative come l'uso di biopolimeri per il trattamento delle lesioni midollari. Tale suggerimento scaturisce dalla constatazione da parte della Commissione della presenza di reparti di degenza di assoluta eccellenza i cui medici possono sicuramente contribuire anche alle ricerche più avanzate.

Discorso analogo può essere fatto per altre linee di ricerca ed in particolare per la ricerca oncologica. Vi è una produzione sicuramente di rilievo su riviste importanti, ma non è ben delineato il percorso traslazionale oggi definito non solo come "bench to bedside", ma anche in termini di "bedside to bench" e non appaiono sufficientemente utilizzate le importanti potenzialità dell'Istituto.

Appare importante rilevare che questa è una specifica peculiarità degli IRCCS, che rappresentano ancor più dell'Università stessa il luogo ottimale per l'attivazione di tali percorsi. Questo appare forse il punto di maggior rilievo per una implementazione nei prossimi anni

Le pubblicazioni scientifiche relative al biennio selezionate come le più significative sono senza dubbio rilevanti e confermano che presso la Casa di Sollievo operano eccellenti ricercatori clinici oltre che eccellenti ricercatori di base. In un numero non trascurabile di lavori, tuttavia, appare un solo coautore affiliato all'IRCCS con una posizione non di rilievo nella serie degli autori. E' senz'altro auspicabile che venga incrementato il numero di pubblicazioni ad elevato impact factor che vedano la presenza di più ricercatori dell'IRCCS possibilmente nella posizione di primo e/o ultimo autore. Anche questo punto è di primaria importanza in termini identitari. Un ruolo di driver è sicuramente presente negli ambiti della medicina rigenerativa, ma necessità di essere rimarcato in altri ambiti

E' auspicabile un incremento dei rapporti convenzionali con Università e strutture di ricerca, in particolare è auspicabile lo sviluppo di collaborazioni con altri IRCCS che svolgono ricerca in settori affini in modo da incrementare il potenziale di ricerca.

Anche se sono elencati diverse azioni brevettuali, non risulta che nessuna sia esitata in richieste di commercializzazione o di licenza . Appare quindi evidente che, anche alla luce della grossa implementazione della ricerca vada implementata l'attività e la strategia brevettuale.

Questo sottolinea quanto già affermato sulla base del percorso reso necessario dallo Statuto dell'Istituto.

Una crescita scientifica basata su progettualità da cui emerga il ruolo prioritario della Istituzione rappresenterà sicuramente un elemento di crescita in questo ambito

La Commissione, altresì, poiché nell'istanza di conferma in corso non è stata richiesta - come già ritenuto necessario nel corso della precedente site visit - l'estensione del carattere scientifico all'Istituto Mendel di Roma (viale Regina Margherita 261), che dal punto di vista gestionale, scientifico e amministrativo dipende dalla Direzione dell'IRCCS "Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG), in considerazione dell'attività di ricerca e anche dell'attività assistenziale effettuata presso lo stesso, ribadisce che si debbano mettere in essere le necessarie iniziative per l'estensione dell'Istituto medesimo quale sede periferica.

La Commissione, inoltre, invita i vertici dell'Istituto ad indicare sul sito web che lo stesso è in "ristrutturazione" e ad aggiornare, in tempi rapidi, le pagine dedicate, nello specifico, alla ricerca scientifica, nonché ad instaurare con i preposti uffici della Regione i necessari rapporti di collaborazione per consentire la valorizzazione delle attività dell'IRCCS anche sulle pagine del portale della salute della regione Puglia.

Sulla base delle considerazioni suddette, la Commissione è dell'opinione che si possano ritenere soddisfatte le premesse di natura scientifica e organizzativa perché alla "Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG), relativamente all'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, sia confermato il riconoscimento di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico per le discipline di "Malattie Genetiche, Terapie Innovative e Medicina Rigenerativa".

Prof. Vincenzo Di Lazzaro _____ Data _____

Prof. Pierosandro Tagliaferri _____ Data _____

Dott.ssa Franca Serafini _____ Data _____