



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 il riconoscimento del carattere scientifico
dell'“Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria” di Negrar (VR)**

Negrar, 10 gennaio 2018

1. COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.

In data 10/01/2018 alle ore 10,30, nella sede dell’Ospedale Sacro cuore – Don Calabria, in via Don Sempredoni, 5, si sono riuniti i Componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute:

- Dott.ssa Concetta Mirisola
- Dott. Andrea Pietrobattista
- Dott.ssa Gabriella Paoli

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

- Dott.ssa Novella Luciani, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott.ssa Teresa Caruso, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott.ssa Tiziana Baccolo, in rappresentanza dell’Istituto Nazionale Assicurazione contro Infortuni del Lavoro
- Dott. Claudio Pileri, in rappresentanza della Regione Veneto.

Per l’Istituto era presenti il dott. Mario Piccinini, Amministratore Delegato, il dott. Fabrizio Nicolis, Direttore Sanitario, il Prof. Pier Carlo Muzzio, Direttore scientifico, il dott. Zeno Bisoffi, Direttore del Centro per le Malattie Tropicali.

Premesse:

- 1) Con nota n. 157857 del 15 aprile 2015, la regione Veneto ha inoltrato l’istanza di riconoscimento del carattere scientifico dell’Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar (VR) per la disciplina di “malattie tropicali e medicina delle migrazioni”, unitamente alla relativa documentazione, successivamente aggiornata con nota del 23 novembre 2015
- 2) Nella precedente site –visit in data 26 maggio 2016, la Commissione, pur apprezzando l’elevata professionalità dimostrata dall’istituto e le grandi potenzialità che lo stesso esprime, ha rilevato quanto segue: *“per la disciplina “medicina tropicale” l’istituto esprime una specifica competenza evidenziata dalla attività clinica e scientifica di grande respiro e dalla attività di formazione svolta. Per quanto attiene la “medicina delle migrazioni”, unità interdivisionale di tipo funzionale e non organizzativo, la commissione rileva la sua alta interconnessione con le altre discipline dell’istituto, in assenza di una specifica dotazione organica propria, elemento questo che non consente di individuarne le peculiarità. In*

particolare la commissione rileva la necessita di rivedere il processo di richiesta del carattere scientifico dell'istituto, valutando attentamente la disciplina di riconoscimento e, ad esempio, rivalutando quale sia la produzione scientifica degli autori effettivamente afferenti all'istituto, la coerenza con la richiesta di accreditamento e i trials clinici relativi alla disciplina di riconoscimento (escludendo le altre discipline)".

- 3) L'istituto, sulla base di quanto rilevato dalla Commissione, ha intrapreso un percorso per il superamento delle criticità riscontrate e ha aggiornato la documentazione, da ultimo a novembre 2017. Più in particolare, in sintesi:
- a. è stata ridefinita la disciplina per la quale è richiesto il riconoscimento del carattere scientifico in "Malattie infettive e tropicali", come peraltro condiviso dalla Regione Veneto con nota del 5 dicembre 2017;
 - b. sono stati indicati i lavori e le acquisizioni tecnologiche nel frattempo intercorsi;
 - c. sono stati aggiornati i dati relativi all'attività scientifica e sono state ridefinite le linee di ricerca;
 - d. sono stati aggiornate e incrementate le collaborazioni nazionali ed internazionali;
 - e. sono stati effettuati investimenti in personale della ricerca;
 - f. sono stati aggiornati e incrementati i trials clinici in coerenza con la modificata disciplina richiesta per il riconoscimento del carattere scientifico.

Il programma della seconda site-visit, effettuata al fine di verificare l'assolvimento di quanto rilevato nella relazione del precedente sopralluogo, è stato il seguente.

Seduta Plenaria

La seduta plenaria ha inizio con un saluto del Presidente dell'Ospedale, Fratel Gedovar Nazzari e del prof. Ercole Concia, in rappresentanza del Rettore dell'Università degli Studi di Verona, il quale esprime soddisfazione per il rafforzamento della collaborazione clinica, scientifica e didattica tra il suddetto Ateneo e l'Ospedale, grazie anche alla nomina come professore ordinario del dott. Zeno Bisoffi.

Segue la presentazione del Dott. Mario Piccinini, Amministratore delegato, il quale aggiorna la Commissione relativamente ai profili amministrativi, economici e gestionali 2015 – 2017 dell'Ospedale (bilanci di esercizio, dotazione di personale, bilancio sezionale della ricerca, nuove acquisizioni tecnologiche a fini assistenziali e di ricerca). Più in particolare, si è registrato, per quanto concerne il Conto Economico, un aumento della produzione e un utile netto (pari nel 2016

a € 4.018.796,95) costante negli anni. Vi è stato, inoltre, nell'ultimo anno e mezzo, un importante investimento in personale di ricerca. Quindi, illustra le novità dal punto di vista edilizio: sono stati portati a termine i lavori del nuovo reparto di Malattie Infettive e Tropicali e sono iniziati i lavori di ampliamento dei laboratori di ricerca, come da progetti allegati, anche se la realizzazione di un laboratorio di area molto più vasta (circa 1000 mq) avverrà nell'ambito della ristrutturazione generale dell'Ospedale già progettata e prevista successivamente all'auspicato riconoscimento di IRCCS.

Quindi, prende la parola il direttore sanitario, dott. Fabrizio Nicolis, il quale illustra alla commissione i dati relativi all'attività assistenziale complessiva dell'Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria", aggiornati al 2017, specie per quanto concerne i ricoveri, l'attrazione extraregionale, il peso medio dei DRG. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche dell'Ospedale, il numero complessivo delle stesse (osservazionali e sperimentali) approvate dal Comitato Etico per il biennio 2016-2017 (per il 2017 i dati sono aggiornati al mese di novembre) è pari a 112 (48 nel 2016 e 64 nel 2017), di cui 20 nell'ambito della disciplina di interesse. L'Ospedale, e in particolare l'Unità di Oncologia Medica, è inserito nell'elenco AIFA delle Strutture che si sono autocertificate per l'esecuzione di sperimentazioni di Fase 1. La prima sperimentazione di Fase 1 partirà a breve. Relativamente alle novità in merito all'attività scientifica complessiva, il prof. Muzio, che prende la parola, illustra lo sviluppo della medesima negli ultimi due anni, con il raggiungimento, nell'anno 2017 (dati ancora parziali), di circa 729 punti di Impact Factor, di cui 300 nella disciplina di interesse.

Anno	Numero pubblicazioni	Impact Factor
2014	132	485,886
2015	122	608,51
2016	149	623,236
2017	130	729,913

Intensa è stata anche l'attività di formazione con oltre 600 eventi nell'ultimo biennio e con oltre 10.000 crediti ottenuti, di cui per la disciplina di interesse: n. 30 eventi, n. 598 crediti e oltre n. 600 partecipanti. È da sottolineare come l'Ospedale Sacro Cuore sia il 3° provider ECM della Regione Veneto.

L'Ospedale è stato ricertificato nel 2017 secondo le norme aggiornate UNI-EN ISO 9001:2015.

Particolare attenzione è stata data all'approfondimento della Metodologia della Ricerca Clinica con una serie di eventi coordinati dalla dr.ssa Stefania Gori, appena nominata Presidente

dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Le caratteristiche di eccellenza dell'Istituto sono testimoniate dall'attrazione extraregionale relativa ai ricoveri.

Reparto	Attrazione extraregionale(ricoveri 2016)
OCULISTICA	60,8%
MALATTIE TROPICALI	53,4%
GINECOLOGIA	52,6%
ORTOPEDIA-TRAUMATOLOGIA	33,1%
OTORINOLARINGOIATRIA	26,9%
UROLOGIA	26,7%

Il prof. Muzio, inoltre, rappresenta che se è vero che l'innovazione di processo e di prodotto porta sicuramente alla ottimizzazione delle prestazioni per il paziente-persona e a una maggiore efficienza ed economicità del sistema, è altrettanto vero che ciò non sarà mai perseguibile senza un importante apporto del capitale umano sia dal punto di vista assistenziale che della ricerca, ed è per questo che è stato effettuato un importante investimento in giovani ricercatori.

In conclusione, si può dire che l'Ospedale Sacro Cuore – Istituto Don Calabria rappresenti un originale modello italiano di Comprehensive Health Center con n. 508 posti letto per acuti e n. 365 posti letto sociali, con una forte attitudine alla ricerca.

Infine, sul piano istituzionale il prof. Muzio ricorda l'attivazione delle nuove Convenzioni stipulate con l'Università di Brescia, con la chiamata del Prof. Filippo Alongi come Professore Associato di Radioterapia Oncologica, e con l'Università di Verona, con la chiamata del prof. Zeno Bisoffi, come Professore Associato di Malattie Infettive e Tropicali. Entrambi mantengono la responsabilità assistenziale presso l'Ospedale Sacro Cuore. A questi si aggiunge la presenza del Prof. Giuseppe Zamboni, responsabile dell'Unità Operativa di Anatomia Patologica, da tempo Professore Associato presso l'Università di Verona.

In conclusione, il Prof. Zeno Bisoffi, Direttore del CMT, inizia la relazione presentando alcuni dati riguardanti l'attività clinica del Centro Malattie Tropicali. Il reparto è stato recentemente ristrutturato e il numero di posti letto è aumentato. Le patologie di tipo tropicale nel corso degli anni continuano a rappresentare una quota consistente dei ricoveri. In particolare, nel corso del 2016 si è assistito a un incremento degli accessi in reparto per il trattamento della schistosomiasi e sue possibili complicanze. Sono presentati, inoltre, i dati relativi alle attività ambulatoriali e di consulenza presso altri servizi.

Il Prof Bisoffi illustra inoltre l'attività di routine svolta dal laboratorio nel quale si svolgono indagini per la ricerca di infezioni ad eziologia batterica, micotica e parassitaria, analizzando circa 60000 campioni all'anno. Consta di tre settori: Batteriologia, Servizio Autonomo di Epidemiologia e Laboratorio per le Malattie tropicali (SAELMT) e laboratorio di biologia molecolare. Quest'ultimo nasce nel 2014 per l'esigenza di ampliare il servizio offerto dal lab SAELMT e per finalità di ricerca. L'attività sierologica è costante nel tempo mentre l'attività della ricerca coproparassitologica diminuisce per dare sempre più spazio a quella molecolare. L'attività del laboratorio di biologia molecolare è raddoppiata nei primi due anni e l'andamento anche per gli anni seguenti è stato sempre incrementale. La previsione è quella di un continuo aumento: nel 2018 partirà l'attività di studio sui geelminti (primo ed unico lab in Italia), su *T. whipplei* e analisi di identificazione microrganismi e mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci mediante sequenziamento. Questo ha reso necessario l'ampliamento del laboratorio, con un'ampia area dedicata principalmente ad analisi di amplificazione e sequenziamento.

Successivamente all'attività di routine, vengono presentati gli aspetti essenziali relativi alle linee di ricerca, riassunte di seguito:

1. Malaria e altre infezioni trasmesse da vettori.
2. Strongiloidosi.
3. "Neglected Tropical Diseases" e malattie rare.
4. "Neglected Tropical Diseases" nei paesi endemici.
5. Approccio clinico-diagnostico ottimale alle malattie tropicali e parassitarie.
6. Malattie croniche trasmissibili, e co-morbosità con malattie croniche non trasmissibili in popolazioni vulnerabili (quest'ultima è una nuova linea di ricerca inserita nel piano triennale).

L'anno in corso ha visto un'importante accelerazione nel numero di pubblicazioni e un raddoppio dell'IF normalizzato rispetto alla media dei due anni precedenti.

Il Prof Bisoffi, infine, presenta brevemente i lavori più significativi per linea di ricerca, recentemente pubblicati e, per quanto riguarda i progetti di ricerca di prossimo svolgimento/appena iniziati, lascia la parola a tre ricercatrici che hanno iniziato la loro collaborazione con il Centro di Malattie Tropicali nell'ultimo anno.

La dott.ssa Chiara Piombelli ha illustrato lo "*STUDIO della DIVERSITA' GENETICA di Plasmodium falciparum*"; la dott.ssa Elena Panari lo studio "*MiRNAmal: i microRNA quali potenziali marcatori diagnostici/prognostici nella malaria pediatrica*"; la dott.ssa Silvia Stefania Rongoni il progetto "*Cutaneous Leishmaniasis: a species-specific rapid test*".

Le slide presentate durante la seduta plenaria sono allegate al presente verbale e ne costituiscono parte integrante, unitamente all'ulteriore documentazione consegnata durante la site – visit (20 DGR più significativi con riferimento all'attività complessiva dell'Ospedale e con riferimento alla disciplina richiesta per il riconoscimento ed un elenco degli studi clinici in corso presso il centro per le malattie tropicali (CMT) nel corso di 2016, 2017 e 2018).

Visita alle strutture assistenziali e di ricerca

Al termine della seduta plenaria, la Commissione visita le seguenti strutture.

Nuovo reparto di malattie infettive e Tropicali con stanza d'isolamento – dott. Andrea Angheben

Il reparto, con accesso tramite ascensore dedicato e ascensori comuni, è costituito da 9 stanze di degenza, tutte con bagno dedicato, zona filtro e sistema di aerazione con 6 ricambi d'aria per ora e possibilità di attivazione di pressione negativa

Di queste, due con singolo letto, separate dalle altre, costruite secondo le indicazioni del Ministero della Salute per le stanze di alto isolamento per casi altamente diffusivi come casi di febbri emorragiche virali (es. Lassa, Crimean-Congo, Ebola/Marburg).

Le dotazione delle stanze ad alto isolamento sono le seguenti: pressione negativa con aria in uscita sottoposta a filtrazione HEPA, chiusura stagna delle porte, area filtro con lavandino e doccia per la vestizione/svestizione del personale di assistenza e il lavaggio mani, sistema di comunicazione interfono.

E' attivabile un sistema di videosorveglianza dei degenti in comunicazione con la guardiola infermieristica e sono identificati percorsi dedicati per i casi di sospetta febbre emorragica virale sia per accesso a tali stanze di degenza che a quella predisposta nel reparto di terapia intensiva per i casi per cui sia indicata la gestione intensiva (è attivabile in ospedale un team di infermieri e medici che si prendano carico di tali casi in modo esclusivo fino all'eventuale trasferimento presso l'INMI "Lazzaro Spallanzani" di Roma in accordo con le linee guida nazionali).

Di grande rilievo è l'uso della cartella clinica informatizzata, le cui caratteristiche e il cui funzionamento sono stati diffusamente illustrati alla Commissione.

Laboratorio di biologia molecolare - dott.ssa Francesca Perandin, responsabile dell'Unità Operativa Semplice e dott. Fabio Formenti, biologo della stessa U.O.

Il laboratorio consta di 4 aree separate (1-2-3-4) per consentire il corretto ed adeguato svolgimento delle attività. Il locale 4 è un ampliamento (in corso) del pre-esistente laboratorio.

Nella stanza 1 arrivano i campioni biologici e, perciò, un locale in cui il rischio biologico potenziale è molto alto. Per questo motivo l'operatore deve manipolare tutti i campioni utilizzando la cappa a flusso laminare (livello contenimento 2) e le centrifughe sono adeguate a non disperdere aerosol. In questo spazio, i campioni vengono trattati per essere sottoposti all'estrazione degli acidi nucleici. L'estrazione solitamente avviene con sistema automatico, utilizzando lo strumento dedicato; ma se il tipo di campione o lo studio lo richiede, l'estrazione viene eseguita con sistemi manuali.

Nella Stanza 2 vengono allestite le PCR. Perciò è un locale che deve assolutamente essere pulito, ossia non devono mai entrare campioni biologici e ancor meno materiale estratto o che è venuto a contatto con acidi nucleici. Per questo motivo all'interno della stanza è presente tutto quello che serve e non si entra mai con il camice usato nelle altre stanze.

Sulla base del progetto che si andrà a sviluppare, in questo locale vengono preparate le soluzioni oligonucleotidiche alle concentrazioni necessarie, così come le miscela di amplificazione, etc.

Nella Stanza 3 viene eseguita l'estrazione degli acidi nucleici e l'amplificazione.

L'estrazione solitamente avviene con sistema automatico, utilizzando lo strumento dedicato; ma se il tipo di campione o lo studio lo richiede, l'estrazione viene eseguita con sistemi manuali.

I tipi di amplificazione che vengono eseguite vanno dalla PCR-base, alla PCR semi-nested e nested, alla Real-time PCR con chimica SyberGreen e sonde Taqman.

Nella Stanza 4 viene eseguita l'analisi di sequenziamento mediante la tecnica di Sanger. Con tale tecnologia è possibile fare analisi di identificazione nucleotidica a livello di specie, genotipizzazione, analisi di mutazioni e di farmacoresistenza.

Qualora il progetto richieda un'analisi di sequenziamento con "high throughput", viene utilizzato il metodo di pirosequenziamento, con lo strumento presente nel laboratorio di anatomia. Il sequenziamento con tecnologia nextGeneration viene eseguito con Strumento Ion Torrent (Life Technologies) ubicato presso il laboratorio di anatomia.

L'attività di ricerca negli studi clinici di fase I, nella quale viene richiesto di dosare il farmaco per un'analisi di farmacocinetica, utilizza lo strumento HPLC e spettrofotometro di massa triplo quadrupolo (Agilent) ubicato presso il laboratorio di farmacologia clinica.

Nel laboratorio per le malattie tropicali, attiguo al laboratorio molecolare, è presente lo strumento DynaBLot (Effegiemme), che consente di effettuare saggi di western-blot in completo automatismo: tale metodica viene impiegata per verificare la presenza di proteine conosciute e non, per validare studi di espressione di proteine.

INCONTRO DI SINTESI E CONCLUSIONI

Sulla base dell'aggiornamento della documentazione da parte dell'Istituto, delle relazioni presentate dai rappresentanti dell'Ospedale nonché della visita alle strutture, la Commissione apprezza quanto messo in atto dall'Ospedale al fine del superamento delle criticità riscontrate durante la precedente site – visit del 26 maggio 2016.

Evidenzia che nel periodo 2016-2017 è aumentato il numero di personale medico e personale sanitario laureato, a dimostrazione dell'impegno dell'Istituto nell'incrementare l'attività clinica e l'attività di ricerca. Parallelamente è aumentata la disponibilità di apparecchiature diagnostiche e ad uso terapeutico, così come quelle destinate alla ricerca clinica e biomedica. Inoltre, sono stati allestiti nuovi laboratori di biologia molecolare, cellulare e di proteomica, che permetteranno sicuramente un ampliamento delle attività di ricerca scientifica.

Più in particolare, la ridefinizione della disciplina "malattie infettive e tropicali", richiesta ai fini del riconoscimento del carattere scientifico dell'Ospedale, appare coerente con l'attività scientifica dell'Istituto, che è particolarmente orientata sulla specifica tematica ed è caratterizzata da importanti collaborazioni con centri di ricerca nazionali ed internazionali.

Si raccomanda, tuttavia, che, in relazione alla costituenda direzione scientifica, sia maggiormente valorizzata la componente organizzativa, con distinto personale a supporto dell'attività di ricerca.

Il numero di pubblicazioni e il relativo Impact Factor è di buon livello.

Particolare attenzione deve essere posta nel calcolo dell'Impact Factor normalizzato, in considerazione dei fattori correttivi stabiliti dal Ministero della salute.

I numerosi progetti in corso e i trial clinici sono pertinenti alla richiesta di riconoscimento e, complessivamente, di buona rilevanza scientifica.

In considerazione delle valutazioni suddette, la Commissione Ministeriale ritiene che siano soddisfatte le condizioni perché l'istituto acquisisca il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per le disciplina "malattie infettive e tropicali".

Dott.ssa Concetta Mirisola _____ data _____

Dott. Andrea Pietrobattista _____ data _____

Dott.ssa Gabriella Paoli _____ data _____