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 " Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole S.p.A." di Rozzano (MI)

Il giorno **13 dicembre 2022**, alle ore 12,00, si riunisce in collegamento da remoto, la commissione di valutazione ministeriale nominata con DD 8 novembre 2022 per un preliminare esame della documentazione trasmessa ai sensi dell'art. 15 del D.Lgs. 288/2003 e s.m.i. dall'IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole S.p.A. di Rozzano (MI) per la conferma del carattere scientifico nella disciplina di "malattie immunodegenerative", costituita dal:

- dott.ssa Vittorina Zagonel;
- prof. Gennaro Melino;
- Ing. Gabriella Paoli.

Partecipano alla riunione la dott.ssa Maria Novella Luciani, Direttore Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute e dott.ssa Teresa Caruso, funzionario giuridico della medesima direzione.
La commissione ha preso visione della relazione e degli allegati predisposti ai sensi del D.M. 14 marzo 2013, come modificato dal D.M. 5 febbraio 2015, dall'Istituto, agli atti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute e che sono stati trasmessi ai commissari con e mail del 23 novembre 2022.
La Commissione apre i lavori alle ore 12,00 procedendo, in primo luogo , ad una condivisione delle osservazioni personali di ciascun commissario in merito all'esame svolto singolarmente in relazione ai documenti trasmessi per poi addivenire ad una preliminare sintesi delle varie considerazioni, con particolare riferimento alla specifica attinenza con la "mission" dell'Istituto, riconosciuto da ultimo con DM 25 aprile 2020, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, per la disciplina "malattie immunodegenerative" per la sede di Rozzano, Via Manzoni 56. La commissione, inoltre, rileva che l'Istituto ha anche richiesto l'estensione del riconoscimento alla sede di nuova acquisizione "Casa di Cura San Pio X" con sede a Milano, in via Francesco Nava 31.

La riunione si è, quindi, sviluppata secondo le seguenti fasi:

- Osservazioni personali, discussione ed esame congiunto dei documenti
- Individuazione delle richieste di integrazione /chiarimenti da formulare all'Istituto a seguito dell'esame documentale congiunto
- Conclusioni e individuazione altra data possibile per successiva riunione

Preliminarmente i commissari rilevano che i documenti trasmessi sono riferiti agli anni 2019, 2020 e 2021.
I commissari, inoltre, rappresentano di prendere atto delle osservazioni che erano state formulate durante la precedente "site visit" e che l'Istituto non ha fornito la relazione sulle attività poste in essere presentata a corredo della documentazione inviata per la conferma della qualifica di IRCCS.

Di seguito si riporta l'ordine con cui la Commissione analizza i documenti presentati:
1.A Organizzazione generale dell'Istituto
1.B Dati macroeconomici
1.C Attività assistenziale
1.D Attività formativa
1.E Attività di ricerca

Stante quanto precede, i commissari, pur rilevando una buona qualità dell'attività di ricerca, ritengono necessario acquisire ulteriori elementi al fine di poter valutare i margini di sviluppo nell'eccellenza sanitaria e di ricerca che derivano dalla programmazione in essere dell'IRCCS.
Pertanto la commissione ritiene necessario acquisire, i seguenti chiarimenti/integrazioni da parte dell'Istituto:

- relazione sulle raccomandazioni formulate nel verbale dell'ultima site - visit;
- riformulazione dei dati scientifici di cui alla tabella E. 1 del modulario inviato per la conferma;
- evidenziane in neretto, nelle 50 pubblicazioni più rilevanti, dei ricercatori dell'Istituto;
- breve relazione in merito ai rapporti con le aziende farmaceutiche per lo sviluppo di nuovi agenti antitumorali (primo capoverso della pag. 100 del modulario) con la relativa documentazione (contratti, accordi...);
- breve relazione in merito all'organizzazione della direzione scientifica ed in particolare del grant office;
- aggiornamento delle nuove tecnologie al 2022;
- compilazione di tabelle relative ai trials clinici profit, interventistici e osservazionali, e no profit;
- relativamente alla sede San Pio X, breve relazione su quali attività di ricerca di base/laboratorio e quali cliniche sarebbero programmate e relative tempistiche.

La commissione pertanto dà mandato all'Ufficio ministeriale di formulare le predette richieste all'Istituto e ritiene una volta acquisite le risposte/chiarimenti da parte dell'Istituto di incontrarsi nuovamente per una disamina congiunta delle stesse, valutando in tale momento la necessità o meno di un eventuale sopralluogo presso l'IRCCS.
La riunione termina alle ore 13,30.

Il giorno 30 marzo 2023 alle ore 12 la commissione si riunisce nuovamente per discutere delle risposte fornite dall'Istituto il 21 marzo 2023 a seguito delle richieste formulate, su indicazione dei commissari, dall'ufficio ministeriale con e-mail del 23 gennaio 2023.
Partecipano alla riunione la dott.ssa Maria Novella Luciani, Direttore Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute e dott.ssa Teresa Caruso, funzionario giuridico della medesima direzione.

Compressivamente la commissione ritiene di avere sufficienti informazioni (anche in virtù delle risposte ai quesiti) per formulare un giudizio sull'istituto e non necessita di ulteriori informazioni.
Ciononostante rileva che sia necessario che l'istituto continui a lavorare sulla integrazione tra ricerca di base e clinica; rileva che sia necessario investire sulla metodologia HTA e su sperimentazione clinica in proprio. Rileva che la risposta alla richiesta dei rapporti con le aziende farmaceutiche sia stata interpretata come richiesta di contratti per trial profit mentre l'intenzione era quella di comprendere meglio il processo in caso di ipotesi brevettuali o di studi precoci ed esclusivi. Tuttavia, la commissione non ritiene di reiterare la richiesta.

La Commissione, quindi, alla luce dell'integrazione fornita, ritiene la documentazione nel complesso esaustiva: ritiene quindi di essere nelle condizioni di poter procedere direttamente alla redazione del relativo verbale conclusivo, valutando in questo momento, anche alla luce dell'intervenuto riordino della normativa degli IRCCS di cui al d.lgs. 200/2022, non necessario effettuare un sopralluogo

presso l'IRCCS. Per quanto concerne la richiesta di estensione del riconoscimento del carattere scientifico alla Casa di Cura San Pio X, la commissione, pur apprezzando il valore degli investimenti programmati presso la struttura, ritiene che al momento non siano presenti i presupposti scientifici per l'estensione della qualifica di IRCCS alla predetta sede, in quanto non appare sussistere lo svolgimento di un'attuale robusta attività di ricerca, prendendo anche atto dell'intervenuta riforma degli IRCCS, con d. lgs. 200/2022, che prevede la sussistenza di specifici requisiti che dimostrino che la sede secondaria contribuisca "*ai risultati dell'attività di ricerca della sede principale dell'Istituto*". Pertanto, ritiene di non poter accogliere la richiesta di estensione del carattere scientifico a tale struttura, che potrà essere riproposta decorso il periodo transitorio previsto nella suddetta riforma degli IRCCS.
La riunione termina alle ore 13,30.

La Commissione, facendo seguito alle disposizioni ministeriali in materia, ha preso visione delle relazioni e degli allegati predisposti dall'Istituto, che sono risultati aderenti alla check-list ministeriale e redatti secondo una modalità che consente una lettura analitica sia dell'attività di ricerca che assistenziale. La documentazione, relativa agli anni 2019-2020-2021, comprende 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, l'elenco dell'attività di ricerca e delle pubblicazioni scientifiche.

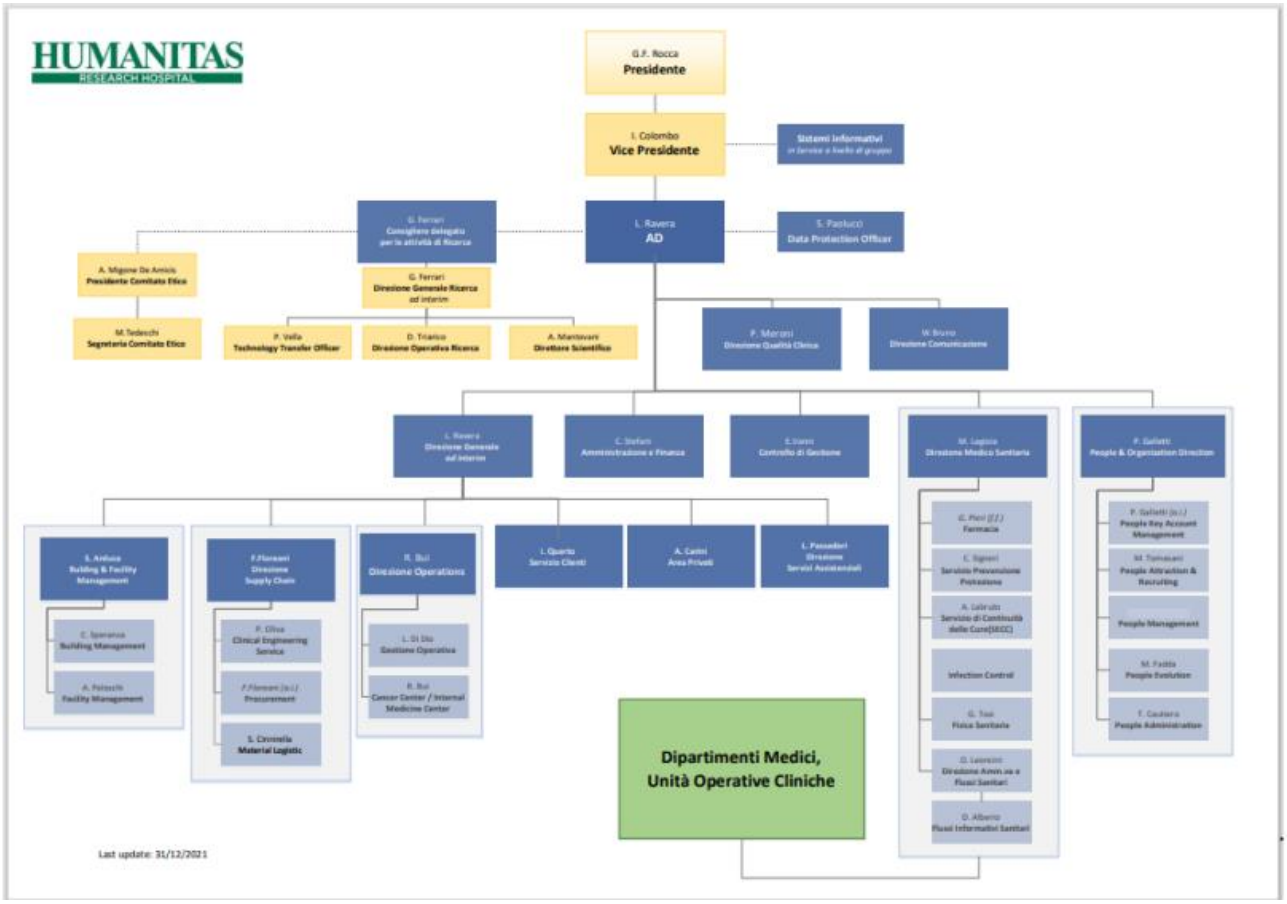
La commissione ha verificato i seguenti aspetti:

A. **Organizzazione generale**
   - la tematicità dell'Istituto
   - la struttura e l'organizzazione
   - l'autonomia scientifica, organizzativa e contabile
   - 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

A. Organizzazione generale

- L'Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A. gode della personalità giuridica di diritto privato.
- L'organigramma dell'IRCCS è il seguente:



- L'Istituto Clinico Humanitas è dotato di n. 779 posti letto più n. 22 p.l. MAC/BOCA, di cui 567 a contratto con il Sistema Sanitario Regionale e i restanti accreditati e autorizzati non a contratto. Il totale dei posti letto accreditati riferibili alla disciplina di riconoscimento è pari a n. 121 di cui ordinari n. 117 e day hospital n. 4.
- I posti letto di degenza per ricoveri ordinari, day hospital/surgery e riabilitativi sono distribuiti in 21 reparti di degenza aggregati in aree omogene e intensità assistenziale. Le attribuzioni dei posti letto alle unità operative, pur mantenendo il numero dei posti letto accreditati per aree/dipartimento, possono variare allocazione secondo esigenze organizzative (es. periodo estivo/periodo invernale) attraverso uno strumento definito layout. I posti letto di day hospital sono 9 di cui 5 a contratto (1 internistico e 4 oncologici) e 4 accreditati e autorizzati non a contratto; i posti tecnici per attività ambulatoriale a alta complessità assistenziale sono 17 di cui 10 oncologici. I posti letto di day surgery sono 46 di cui 25 accreditati e autorizzati a contratto e 21 non a contratto, mentre i posti tecnici di chirurgia a bassa complessità operativa e assistenziale sono 3. L'IRCCS è dotato di 7 blocchi operatori (di cui uno laboratorio di elettrofisiologia/emodinamica/radiologia interventistica) per un totale di 36 sale operatorie suddivise in n.12 sale presso i due blocchi operatori di chirurgia maggiore, n. 10 sale presso i due blocchi operatori di day surgery, n. 6 sale per chirurgia ortopedica, n. 6 sale per l'area cardiovascolare (n.2 sale operatorie di cardiochirurgia, n.2 sale per emodinamica e n.2 sale per elettrofisiologia), n.2 sale dedicate alla PMA.
- E' proseguito nel biennio considerato lo sviluppo dell'organizzazione in centers – aree omogenee per percorsi di cura e quindi per processi organizzativi e gestionali - le cui finalità sono quelle di definire percorsi di diagnosi e cura per patologia delle diverse discipline/unità operative - mediche e chirurgiche - secondo un approccio multidisciplinare. Alle aree di competenza dei centers

corrispondono aree di attività di ricerca preclinica e traslazionale. Quest'approccio organizzativo deriva dalla vocazione multidisciplinare dell'Istituto.

- Il personale dell'Istituto risulta costituito da circa n. 3573 unità, di cui circa 470 unità sono dedicate alla ricerca. L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo pieno o tempo definito) è presente nella documentazione.
- Per quanto riguarda la tematicità, l'IRCCS è stato confermato per la disciplina "Malattie immunodegenerative" con D.M. 25 aprile 2020.
- Per quanto concerne l'accreditamento regionale, con delibera di Giunta regionale n. 8365 del 14 luglio 2020, l'Humanitas Mirasole S.p.A. da ultimo è stato riconosciuto quale unico gestore di una pluralità di strutture tra le quali, oltre all'IRCCS Istituto Clinico Humanitas, è ricompresa la Casa di Cura San Pio X.
- L'IRCCS ha rappresentato, inoltre, che il Sistema qualità aziendale è certificato con certificazione UNI EN ISO 45001:2018 relativamente ai Sistemi di Gestione Salute e Sicurezza dei Lavoratori. Tra le altre certificazioni emergono la certificazione OECI, l'accreditamento JACIE, EUSOMA – European Breast Centers Certification; ENETS – Accreditation Centers of Excellence (European Neuroendocrine Tumor Society); EARL – FDG-PET/CT Accreditation (European Association of Nuclear Medicine).
- L'istituto è dotato di aree esclusivamente dedicate alle attività di laboratorio su una superficie di oltre 12.000 mq localizzate principalmente negli edifici Building E e Building C nel campus ricerca/università. Nelle stesse aree si trova anche lo stabulario.
- L'IRCCS dichiara di partecipare alle reti per patologie degli IRCCS: Alleanza Contro il Cancro, la Rete RIN, la Rete Dermatologica, la Rete delle Malattie Cardiovascolari, la Rete Ortopedica.

B. Dati macroeconomici

Relativamente ai risultati economici di seguito si riporta lo schema del conto economico degli anni 2019 - 2021:

Conto economico	2019	2020	2021
Valore della produzione	€ 470.153.262	€ 452.793.634	€ 591.591.229
Costo della produzione	€ 417.793.688	€ 462.319.246	€ 535.929.723
Differenza tra valore e costi di produzione (A-B)	€ 52.359.574	- € 9.525.612	€ 55.661.506
Proventi e oneri finanziari	€ 8.494.862	€ 982.028	€ 872.092
Rettifiche di valore di attività finanz.	- € 7.540.350	- € 59.744	0

Risultato prima delle imposte	€ 53.314.086	- € 8.603.328	€ 56.533.598
Utile (Perdita) dell'esercizio	€ 39.947.126	- € 6.093.740	€ 40.890.645

I sopra citati bilanci d'esercizio sono certificati dalla società di revisione indipendente PricewaterhouseCoopers S.p.A.

Relativamente al risultato d'esercizio 2020, nella relazione di gestione al bilancio è stato rappresentato che la pandemia da Covid 19 ha impattato il risultato economico dell'esercizio ma non ha fatto insorgere elementi di incertezza sulla capacità finanziaria della società di far fronte alle proprie obbligazioni né indicatori di impairment in merito alla recuperabilità delle poste dell'attivo.
Il bilancio 2021, infatti, presenta un utile di esercizio, come sopra riportato, pari a circa 41 mln di €.
Relativamente al bilancio della ricerca, si riporta lo schema contenuto nella documentazione inviata dall'Istituto per la conferma del carattere scientifico, da cui si deduce che nel 2019 e nel 2020 presenta una perdita pari rispettivamente a € 3.668.000 e € 1.071, mentre nel 2021 un avanzo pari a € 978.000.

CONTO ECONOMICO	2019	2020	2021
CONTRIBUTI DELLA RICERCA			
Contributi c/esercizio da Ministero Salute	**8.253**	**8.137**	**11.799**
per ricerca	7.662	7.325	10.538
5 per mille	591	811	1.261
Altri			
Contributi c/esercizio da Regione	**3.701**	**4.375**	**4.929**
per ricerca	3.701	4.375	4.929
Altri	-	-	-
Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni	-	-	-
per ricerca	-	-	-
Altri	-	-	-
Contributi c/esercizio da altri enti pubblici	**507**	**331**	**225**
per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)	507	331	225
Altri	-	-	-
Contibuto c/esercizio da privati	**11.872**	**13.412**	**15.479**
no profit per ricerca	339	484	491
profit per ricerca	8.489	10.053	10.975
Altri	3.044	2.875	4.013
Contributi c/esercizio da estero	**1.223**	**1.147**	**1.019**
con specifica			
TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)	**25.556**	**27.402**	**33.450**
COSTI DIRETTI DELLA RICERCA			

Acquisti di beni e servizi	**9.905**	**8.947**	**12.066**
materiale di consumo per attrezzature diagnostiche			
materiale di consumo per attrezzature scientifiche	6.598	5.956	8.142
manutenzioni per attrezzature diagnostiche			
manutenzione per attrezzature scientifiche			
noleggi per attrezzature diagnostiche			
noleggi per attrezzature scientifiche			
altro per ricerca	207	254	253
altro sanitari			
altro non sanitari	3.100	2.738	3.672
Personale sanitario	**9.090**	**7.748**	**7.130**
di ruolo dell'ente	4.844	3.325	3.090
di ruolo di altro ente	2.465	2.156	1.627
a progetto			
co.co.co	1.311	1.776	2.054
collaborazioni occasionali			
altro (libera professione)	469	491	359
Personale amministrativo	**2.544**	**4.334**	**3.744**
con specifica (data manager; grant office; segreterie)	2.544	4.334	3.744
Personale tecnico - professionale	**1.313**	**2.251**	**2.827**
con specifica: ricercatori, tecnici, technologist	1.313	2.251	2.827
Godimento di beni di terzi	**71**	**93**	**118**
attrezzature sanitarie e scientifiche			
altro (con specifica)	71	93	118
Ammortamenti di beni immateriali	**496**	**618**	**668**
con specifica (Licenze d'uso, Migliorie beni di terzi)	496	618	668
Ammortamento beni materiali	**1.247**	**1.271**	**1.183**
attrezzature diagnostiche			
attrezzature scientifiche			
Altro	1.247	1.271	1.183
Oneri diversi da gestione	**786**	**514**	**882**
(biblioteca, convegni, missioni, formazione personale, comitato etico, spese legali, altro)	786	514	882
Accantonamenti	**67**	-	-
con specifica (accantonamenti per cause civili, rinnovi contrattuali, altri accantonamenti)	67	-	-
Variazioni rimanenze	-	-	-
con specifica			
TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)	**25.519**	**25.776**	**28.619**
DIFFERENZA (A-B)	**37**	**1.626**	**4.831**
COSTI INDIRETTI DI GESTIONE	**3.705**	**2.697**	**3.854**
(affitto, building management, utenze, cancelleria, spese postali, oneri finanziari, tasse)	3.705	2.697	3.854
RISULTATO FINALE	**- 3.668**	**- 1.071**	**978**

C. L'attività assistenziale

L'Istituto Clinico Humanitas ha ottenuto il riconoscimento quale IRCCS per il settore disciplinare Malattie Immunodegenerative nel 2010.

E' proseguito nel periodo di riferimento lo sviluppo dell'organizzazione in Centers – aree omogenee per percorsi di cura e quindi per processi organizzativi e gestionali - le cui finalità sono quelle di definire percorsi di diagnosi e cura per patologia delle diverse discipline/unità operative - mediche e chirurgiche - secondo un approccio multidisciplinare. Alle aree di competenza clinica dei centers corrispondono le aree di attività di ricerca preclinica. Nel periodo in esame l'Immuno Center ha avuto un importante impulso. Tale Center include diverse discipline cliniche le cui declinazioni organizzative trovano espressione in tutte le fasi della ricerca biomedica e sanitaria: dal laboratorio al letto del paziente. Ciascuna specialità clinica beneficia di spazi ambulatoriali dedicati in cui vengono, inoltre, organizzati percorsi di diagnosi e cura multidisciplinari sia nell'ambito del center ma anche con specialità cliniche non incluse nel center.

Il 2021, per il secondo anno consecutivo, è stato caratterizzato dal trattamento dei pazienti affetti da covid_19 nelle varie ondate dell'anno: in totale sono stati dimessi un numero di pazienti paragonabile al primo anno di ondata pandemica (1.406 dimissioni di pazienti positivi nel 2021vs 1.581 del 2020). L'IRCCS ha partecipato in modo attivo alla campagna vaccinale anti covid fin dai primi giorni di avvio della stessa a livello Nazionale e Regionale.
L'Istituto, a partire dal mese di Giugno 2021, si è poi trovato a gestire un anomalo andamento di ricoveri soprattutto internistici provenienti da pronto soccorso: nel periodo Giugno-Dicembre 2021, a fronte di un numero di accessi al pronto soccorso di pazienti non covid+ di 28.812, il 15% ha avuto bisogno di essere ricoverato (4.289 ricoveri): nello stesso periodo del 2019 registravano più accessi al pronto soccorso (33.035) ma solo il 12.6% di questi necessitavano di ricovero (4.163). Inoltre questi ricoveri non programmati incrementali rispetto al trend storico hanno registrato una degenza media superiore (10,7giorni di degenza 2021 vs 10,1 del 2019): in sintesi, nel secondo semestre 2021 oltre 20 letti sono stati costantemente dedicati alla gestione di questo fenomeno che ha determinato anche una serie di tematiche legate alla qualità della cura, all'adeguatezza degli spazi del pronto soccorso e alla ampiezza delle squadre degli operatori sanitari dedicati. Lo scenario sopra descritto ha ridotto l'indice di attrattività del 2021 (% di pazienti trattati provenienti da altre regioni italiane diverse dalla Lombardia) calcolato sui volumi dei ricoveri ordinari SSN dal 40% del 2019 al 36%. Sempre a seguito dei fenomeni sopra riportati, il peso medio della casistica si è leggermente ridotto a 1.82 rispetto a 1.89 del 2019.
Il numero totale dei ricoveri per patologie relative alla richiesta di conferma è stato nel 2019 pari a 10.311 in RO e n. 5.298 mac/boca; nel 2020 pari a 8.268 in RO e a 4.847 mac/boca; nel 2021 pari a 9.743 in RO e n. 5.528 mac/boca. La degenza media è stata pari al 6,1% nel 2019, a 7,3% nel 2020, al 6,9% nel 2021, con un indice di occupazione dei posti letto pari al 92% nel 2019, 84% nel 2020 e 92% nel 2021. Il peso medio dei DRG è stato pari a 1,7 nei tre anni di riferimento.

I 20 DRG più frequenti e di maggior peso nel periodo 2019-2021 sono indicati nella tabella sotto riportata:

CODICE DRG	DESCRIZIONE DRG	ANNO 2019	ANNO 2020	ANNO 2021
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	1573	1414	1780
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	690	515	748
075	Interventi maggiori sul torace	535	366	398
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	328	264	313
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	333	269	288
008	Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza CC	329	273	214
311	Interventi per via transuretrale senza CC	237	219	247
002	Craniotomia, età > 17 anni senza CC	450	224	234
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	220	184	253
303	Interventi su rene e uretere per neoplasia	235	199	226
335	Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	282	216	195
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	285	173	219

266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	269	142	249
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	194	171	200
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	197	153	197
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	175	158	180
189	Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni senza CC	175	114	148
173	Neoplasie maligne dell'apparato digerente senza CC	116	126	135
481	Trapianto di midollo osseo	139	135	120
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	81	107	146
MAC	Macroattività ad elevata Complessità (n. pacchetti)	5298	4847	5528

Per quanto concerne l'indice di attrazione da altre Regioni (percentuale dei pazienti provenienti da fuori Regione rispetto al totale) si riporta la seguente tabella:

		ANNO 2019			ANNO 2020			ANNO 2021		
CODICE DRG	DESCRIZIONE DRG	DIMESSI FUORI REGIONE	DIMESSI TOTALI	% FUORI REGIONE	DIMESSI FUORI REGIONE	DIMESSI TOTALI	% FUORI REGIONE	DIMESSI FUORI REGIONE	DIMESSI TOTALI	% FUORI REGIONE
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	562	1573	36%	422	1414	30%	519	1780	29%
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	250	690	36%	161	515	31%	235	748	31%
075	Interventi maggiori sul torace	280	535	52%	162	366	44%	181	398	45%
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	155	328	47%	114	264	43%	153	313	49%
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	109	333	33%	42	269	16%	71	288	25%
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	70	220	32%	61	184	33%	85	253	34%
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	54	269	20%	24	142	17%	44	249	18%
311	Interventi per via transuretrale senza CC	66	237	28%	52	219	24%	51	247	21%
002	Craniotomia, età > 17 anni senza CC	299	450	66%	134	224	60%	123	234	53%
303	Interventi su rene e uretere per neoplasia	84	235	36%	67	199	34%	68	226	30%
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	117	285	41%	36	173	21%	53	219	24%
008	Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza CC	200	329	61%	147	273	54%	132	214	62%
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	64	194	33%	43	171	25%	50	200	25%
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	46	197	23%	44	153	29%	54	197	27%
335	Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	141	282	50%	58	216	27%	95	195	49%
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	78	175	45%	54	158	34%	81	180	45%
189	Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni senza CC	72	175	41%	47	114	41%	48	148	32%
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	27	81	33%	31	107	29%	69	146	47%
173	Neoplasie maligne dell'apparato digerente senza CC	52	116	45%	53	126	42%	64	135	47%
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	94	213	44%	49	122	40%	51	128	40%
MAC	Macroattività ad elevata Complessità	1216	5298	23%	951	4847	20%	1058	5528	19%

Nella documentazione sono presenti l'elenco (max 20) delle apparecchiature di assistenza significative o innovative acquisite nel triennio, l'elenco dei percorsi assistenziali, attivati nel triennio operativi all'interno della struttura, l'elenco dei percorsi assistenziali e le procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche più significative o innovative.

Per quanto riguarda la presenza di una Biobanca, si rileva che l'istituto ha rappresentato che nel triennio di riferimento si è avuto il potenziamento della Biobanca Ematologica che è passata da una media di 350 casi/anni arruolati nel triennio precedente a una media di 500 casi anno, arrivando a coprire la quasi totalità dei pazienti che afferiscono per il loro percorso di cura al reparto di Ematologia di Humanitas e a cui vengono oramai effettuati di routine prelievi alla diagnosi, nel corso delle terapie, in caso di trapianto e in follow up consentendoci di avere serie complete di campioni e dati clinici associati. Questo incremento è evidente anche nel numero di campioni rilasciati che è passato da una media di 860 campioni ematologici/anno nel triennio 2016-2018 a una media di 1750.
Inoltre, è stata istituita una nuova biobanca, la Biobanca delle Patologie Infiammatorie ed Autoimmuni all'interno della quale vengono attualmente raccolti campioni per due rare patologie neurologiche su base autoimmune, la Neuropatia motoria multifocale e la Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante, ma è stata già predisposta per accogliere campioni di altre patologie autoimmuni, in particolare quelle dell'intestino. Infine, è stato potenziato il biobanking on demand con la creazione di collezioni ad hoc su progetti specifici che hanno permesso all'istituto di implementare la raccolta di diverse tipologie di campioni come ad esempio le feci per l'analisi del microbiota o il liquor, di partecipare a progetti internazionali come ad esempio il progetto CLEARLY sulla diagnosi precoce del tumore del polmone o il progetto Pandora sul tumore del pancreas e di sistematizzare la raccolta di materiale biologico nell'ambito di trattamenti innovativi come per esempio l'immunoterapia in pazienti onco-ematologici o l'infusione di cellule CAR-T in pazienti ematologici.

L'IRCCS è, poi, centro di riferimento regionale per numerose patologie afferenti alla gastroenterologia, all'endocrinologia, all'ematologia e immunologia, all'oncologia, alla neurologia e psichiatria, alla dermatologia.

D. L'attività di ricerca

L'IRCCS svolge l'attività di ricerca nell'ambito delle malattie Immunodegenerative.
I meccanismi dell'immunità e dell'infiammazione sono sottesi a patologie diverse che comprendono, oltre alle malattie autoimmuni e auto-infiammatorie, cancro, neurodegenerazione e patologie cardiovascolari. Immunità e infiammazione costituiscono dunque una metanarrazione della Medicina contemporanea. In questa area critica si colloca l'attività dell'IRCCS Humanitas che sta sempre più contribuendo a svelare il ruolo dell'infiammazione nelle diverse malattie.
In particolare, l'evoluzione scientifica degli ultimi anni ha ulteriormente evidenziato il legame stretto fra immunità, infiammazione e cancro. Cellule e mediatori del sistema immunitario sono una componente essenziale del microambiente tumorale. Immunità e infiammazione dal punto di vista della carcinogenesi si pongono all'incrocio di eventi genetici, carcinogeni, stile di vita (obesità) e microbioma.

Trasversalmente su tutte le linee di ricerca sono in corso programmi per l'innovazione digitale, sull'imaging molecolare ma anche d'organo e di robotica.
In una visione bidimensionale del rapporto bed/benchside, l'attività dell'IRCCS Humanitas trae vantaggio da ampie casistiche di pazienti, da sperimentazioni cliniche al cutting edge, da reti collaborative internazionali e infine da una pipeline di strumenti molecolari originali generati al suo interno (geni dell'immunità e infiammazione, es. PTX3, IL-1R8 CCL2, IL-1R2, molecole tetraspannine della famiglia MS4A; anticorpi monoclonali; saggi immunometrici, profilazione molecolare per l' individuazione delle caratteristiche specifiche delle diverse malattie).
Dal 2020 l'Istituto ha proseguito le proprie attività di ricerca seguendo le linee di sviluppo coerenti alla mission del riconoscimento IRCCS ed ha, inoltre, contribuito alla sfida globale che ha coinvolto il mondo scientifico per dare risposte contro il nuovo virus. In questo specifico ambito si sono attivate numerose ricerche che hanno portato, tra altro, ad individuare marcatori precoci di gravità di malattia.
Le attività di ricerca sono supportate da facilities, che comprendono Imaging, Citometria e Genomica.

Relativamente alla produzione scientifica nell'ambito della disciplina di riconoscimento, si riporta la seguente tabella che evidenzia l'andamento delle pubblicazioni e dell'Impact Factor totale negli anni:

IFN	2019	2020	2021
Dichiarato su WFR	1.668	2.121	1.981
Riconosciuto (al netto Pubbl. Negative)	1.431	2.094	1.467

Inoltre relativamente al rapporto annuale tra Impact factor normalizzato e persona dedicata, si veda la tabella di seguito:

	2019	2020	2021
IF Medio per ricercatore	2,92	3,58	2,93

Le Linee di ricerca dell'IRCCS, riconosciute nel programma triennale 2018-2020 sono di seguito elencate:
LINEA 1 - MALATTIE DEGENERATIVE SU BASE IMMUNOMEDIATA E INFIAMMATORIE
LINEA 2 - NEUROPATOLOGIE DEGENERATIVE SU BASE IMMUNOINFIAMMATORIA
LINEA 3 : ASPETTI IMMUNO-DEGENERATIVE DELLE MALATTIE ONCOLOGICHE

LINEA 1 - MALATTIE DEGENERATIVE SU BASE IMMUNOMEDIATA E INFIAMMATORIE
Questa linea di ricerca indaga i meccanismi patogenetici molecolari e cellulari alla base di malattie del sistema immunitario con coinvolgimento infiammatorio (quali malattie reumatiche ed autoimmuni, malattie croniche del fegato e intestinali, malattie infiammatorie croniche immunomediate ad espressività cutanea, malattie con coinvolgimento scheletrico, malattie dell'apparato respiratorio e metaboliche, malattie dell'apparato visivo, iterazione tra infiammazione e patologie cardiovascolari) nonché della progressione delle stesse.

Le attività di ricerca mirano a caratterizzare molecole, proteine coinvolte nell'attivazione di risposte alla malattia, a definire il panorama trascrizionale e a definirne i meccanismi di regolazione trascrizionale della risposta infiammatoria. In questo contesto si inseriscono anche le attività relative allo studio meccanismi molecolari alla base del traffico dei leucociti attraverso la barriera endoteliale ematica e linfatica a livello intestinale e il conseguente studio dell'interazione tra dieta, microbiota intestale e barriera epiteliale. Si intendono identificare i meccanismi alla base dell'interazione ospite-microbiota alla base dell'omeostasi intestinale e che possono essere deregolate in alcune patologie. Le finalità delle ricerche di forte caratterizzazione traslazionale intendono identificare nuovi autoanticorpi attraverso tecniche state-of –the-art, studiare variabili genetiche e epigenetiche associate a malattia, identificare nuovi target terapeutici – anche genetici - e fattori predittivi di risposta alle terapie mediche incluso il microbiota intestinale.

LINEA 2 - NEUROPATOLOGIE DEGENERATIVE SU BASE IMMUNOINFIAMMATORIA

E' ormai noto che diverse condizioni croniche, tra cui la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la depressione, l'ansia nonché alcune malattie del neurosviluppo sono caratterizzate da un'infiammazione di basso grado che si protrae a lungo termine. La mancata risoluzione dell'infiammazione porta a condizioni croniche, che sono associate a danni irreversibili ai tessuti e aumento del rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari, cancro e neurodegenerazione. Nell'IRCCS Humanitas i gruppi preclinici sono attivamente impegnati nell'indagare l'impatto dell'attivazione del sistema immunitario sui meccanismi molecolari che controllano i processi delle malattie croniche degenerative e del neurosviluppo con particolare attenzione ai meccanismi neuroinfiammatori. Le finalità sono le seguenti: definire nuovi meccanismi molecolari; identificare indici prognostici di malattia e terapie riabilitative; uniformare i criteri diagnostici per fornire elementi per la definizione di nuovi percorsi terapeutici, nuovi protocolli clinici sperimentali e efficaci percorsi clinico-assistenziali. In ambito neuroncologico, l'attività di ricerca si dedica anche alla definizione di applicazioni imaging avanzato, nonché ad utilizzo di terapie convenzionali RT e/o chemioterapia combinate a strategie alternative quali la somministrazione di nanovettori multifunzionali capaci di attraversare in modo efficiente ed efficace la barriera ematoencefalica.

LINEA 3: ASPETTI IMMUNO-DEGENERATIVE DELLE MALATTIE ONCOLOGICHE

L'immunoterapia costituisce la linea più innovativa di ricerca oncologica. Varie patologie tumorali (melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma distretto ORL e urologici, carcinoma rettale, carcinoma Merkel, epatocarcinoma, tumori cutanei non melanomi, linfoma di Hodgkin, linfomi non Hodgkin primitivi del mediastino) sono regolarmente trattate con immunoterapia costituita prevalentemente da checkpoint inhibitors e/o anti-CTLA4. Recentemente sta avendo sempre maggiore impiego l'utilizzo di combinazioni immunoterapiche (Checkpoint inhibitors associati ad anti CTLA4 (epatocarcinoma, carcinoma renale, carcinoma polmonare, mesotelioma) così come le associazioni di immunoterapici (checkpoint inhibitors) con farmaci a bersaglio molecolare (epatocarcinoma, carcinoma renale, melanoma).

Uno dei punti di maggiore interesse è rappresentato dalla identificazione di fattori predittivi di risposta e le attività di questa linea di ricerca studiano le basi molecolari e cellulari della risposta infiammatoria e immunitaria nelle malattie oncologiche, il ruolo di diversi marcatori molecolari e

cellulari come biomarcatori con valore diagnostico e/o prognostico. Vengono altresì studiati i meccanismi genetici e trascrizionali alla base della eterogeneità intratumorale.
Di forte interesse è lo studio del microambiente infiammatorio e immunitario per adattare l'immunoterapia specifica e lo studio delle alterazioni bio-molecolari che sottendono i meccanismi di cancerogenesi. Infine viene valutato il ruolo del microbiota intestinale nel favorire o contrastare la tumorigenesi intestinale e il ruolo del microbiota nella formazione di metastasi.
La promozione di programmi di immunoterapia e di screening di diagnosi precoce costituiscono gli obiettivi più importanti della linea. Rilevante è il focus traslazionale della linea che valuta le caratteristiche cliniche, biologiche e i parametri di laboratorio in pazienti affetti da patologie tumorali col fine di individuare fattori prognostici e stratificare lo stadio delle malattie per definire precisamente le indicazioni terapeutiche. Un altro obiettivo è l'individuazione di marcatori biologici potenzialmente prognostici e la valutazione della tollerabilità dei trattamenti. Si intende fornire elementi per definire percorsi di cura personalizzati attraverso l'identificazione di profili molecolari sempre più complessi e la valutazione della tollerabilità e efficacia di nuove terapie.

Nella documentazione è presente l'elenco dei progetti finanziati a decorrere dall'anno 2019 al 2021, la descrizione dei laboratori di ricerca e del personale assegnato, i 50 articoli scientifici più significativi con relativo citation index, la descrizione dei progetti formativi finalizzati alla ricerca.

Infine relativamente ai brevetti emerge come l'intero portfolio dell'IRCCS, ad oggi comprende 12 brevetti, senza introiti economici.

Descrizione Brevetto	Anno Brevetto	Quote introiti economici
Inhibitors of CHI3L1 and their uses	2019	0
Peptide antigens and uses thereof	2019	0
Method of identifying peptide antigens and uses thereof	2019	0
Method for quantitative imaging of the metabolic status of a lesion	2020	0
Skinfold chamber	2020	0
Low dose human interleukin-2 for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	2020	0
Peptidi associati a tumore e loro impiego	2020	0
Ptx3 as prognostic marker in COVID-19	2020	0
Ptx3 as prognostic marker in COVID-19	2021	0
Molecole da utilizzare nel trattamento e/o prevenzione di Covid-19	2021	0
Method for obtaining tumor hypoxic educated regenerative macrophages and uses thereof in regenerative medicine	2021	0
Piastra con superfici a differente grado di rugosità per colture cellulari	2021	0
N. Totale brevetti registrati 12		

Incontro di sintesi riservato ai commissari e conclusioni

In seguito all'esame della principale documentazione prodotta, ai chiarimenti ed integrazioni forniti dall'Istituto, la Commissione ha potuto formarsi un'opinione sulla tipologia delle attività sanitarie e

di ricerca dell'Istituto, sul personale dedicato all'assistenza e alla ricerca nonché sulle attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee.

La commissione ha valutato tramite la documentazione prodotta l'attività clinica svolta dall'istituto, anche in periodo pandemico, e ne riconosce la qualità e complessità. Ritiene l'istituto un punto di riferimento clinico nazionale, di grande rilievo e con ottime professionalità.

Tuttavia, la commissione rileva che esistono margini di miglioramento affinché l'istituto sviluppi la metodologia hta nella valutazione dei processi e delle tecnologie. Suggerisce di impiegare il grande potenziale di persone, idee, tecnologie e facilities da un lato nello sviluppo della metodologia HTA e dall'altro nello svolgimento in proprio delle sperimentazioni cliniche e non solo su commissione

La descrizione delle linee di ricerca e l'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione, hanno permesso alla Commissione di rilevare che le attività di ricerca sono coerenti con il settore di riconoscimento scientifico nella tematica "malattie immunodegenerative".

La commissione apprezza l'intensa attività di ricerca svolta, ma ancora rileva una distanza tra ricerca e clinica, che l'istituto deve trovare il modo per colmare in modo efficace.

Apprezza i trial e le attività di collaborazione con le aziende farmaceutiche pur suggerendo lo sviluppo di una linea originale autonoma.

La commissione apprezza la struttura della direzione scientifica che appare articolata e di ottimo livello.

Sulla base di quanto sopra esposto, la Commissione, nel ribadire la necessità che l'Istituto si adoperi per adeguarsi alle raccomandazioni sopra indicate, ha ritenuto che siano soddisfatte le condizioni clinico-assistenziali, di ricerca scientifica e organizzativo-gestionali, affinché all'Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A. possa essere confermato il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nella disciplina "malattie immunodegenerative" per la sede di Rozzano, Via Morandi 56. Relativamente alla Casa di Cura San Pio X, con sede in via F. Nava 31, Milano, invece, la Commissione, pur riconoscendo il valore degli investimenti programmati per lo sviluppo dell'attività scientifica dell'Istituto in tale sede, ritiene che non sussistano i requisiti, di cui all'art. 13, co. 3 del d. lgs. 288/2003, per l'estensione, ad oggi, del riconoscimento del carattere scientifico.

prof. Gennaro Melino _____ data _____

dott.ssa Vittorina Zagonel_____ data _____

Ing. Gabriella Paoli_____ data _____