

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 della
Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei Tumori (MI).**

Milano – 23 gennaio 2020

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE

In data 23 gennaio 2020, alle ore 10.00, la commissione ministeriale nominata con D.D. 11 dicembre 2019 ha visitato la Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” con sede legale a Milano, via Venezian 1, nell’ambito della procedura di conferma quale IRCCS nella disciplina di “Oncologia”.

La Commissione è costituita da:

- prof. Riccardo Masetti
- prof. ssa Vittorina Zagonel
- dott.ssa Franca Serafini

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

- dott. ssa Maria Novella Luciani, direttore dell’ufficio II della direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità e dott.ssa Maria Carmela Varasano, funzionario giuridico della medesima Direzione;
- dott. Giovanna Tranfo in rappresentanza dell’INAIL, ex ISPESL;
- dott. Alessandra Piatti, in rappresentanza della Regione Lombardia.

Sono presenti, inoltre, il Presidente dott. Marco Votta, il Direttore Scientifico dott. Giovanni Apolone, il Direttore Generale dott. Stefano Manfredi, il Direttore Sanitario, dott. Oliviero Rinaldi e il Direttore Amministrativo, dott. Andrea Frignani.

Hanno partecipato, inoltre, alcuni responsabili di strutture assistenziali e di linee/aree di ricerca e alcuni membri del Consiglio di amministrazione.

La site-visit si è sviluppata secondo quattro fasi:

1. seduta plenaria;
2. esame e discussione preliminare dei documenti;
3. ispezione ai laboratori e alle strutture assistenziali dell’Istituto;
4. considerazioni e conclusioni della commissione.

1. SEDUTA PLENARIA

Dopo un saluto di benvenuto il *Presidente* ha fornito aggiornamenti in merito al progetto “Città della Salute” dove l’Istituto dovrebbe trasferirsi nel 2026.

Il *direttore generale* ha poi descritto i principali risultati dell’attività assistenziale nel periodo 2017-2019, caratterizzata dalla diminuzione dell’attività di ricovero e da un aumento di quella ambulatoriale puntualizzando che l’attività assistenziale è strettamente connessa a quella di ricerca.

Dopo aver precisato che l’Istituto è inserito in reti cliniche nazionali ed europee, ha focalizzato l’attenzione sulla elaborazione dei percorsi di cura attraverso PDTA e ha posto l’accento sul percorso di informatizzazione presso l’Istituto.

Ha rappresentato che l’organizzazione è funzionale al bisogno del paziente inteso come bisogno di un percorso di cura garantito, chiaro, trasparente, “accompagnato”, alla quale poco si addice l’organizzazione piramidale, bensì una modalità organizzativa a matrice, con process unit che coinvolgano sia la componente assistenziale, sia quella della ricerca. Nell’Istituto esistono già modalità operative che comprendono, tra l’altro, team multidisciplinari (ad es. Breast unit), percorsi organizzati di cura, ricerca traslazionale, che però non hanno evidenza nel Piano di organizzazione aziendale strategico - POAS e spesso non vengono riconosciuti adeguatamente a livello tariffario; cita a tale riguardo il “Programma prostata”, caratterizzato da una sorveglianza attiva volta ad evitare interventi inappropriati.

In un’ottica di miglioramento dell’Istituto si stanno attuando, tra l’altro, progetti e-Health di dematerializzazione, la cartella clinica elettronica (multidisciplinare e di ricerca), un datawarehouse

clinico-scientifico, una revisione del percorso chirurgico e del pre-ricovero, una revisione del percorso oncologico ambulatoriale.

Il *Direttore scientifico*, dopo una presentazione generale dell'Istituto, diviso in cinque dipartimenti clinici e due di ricerca, fa presente che esso è parte del Dipartimento di Oncoematologia dell'Università di Milano, è co fondatore di IFOM e del CNAO, è membro di Alleanza contro il cancro. La Direzione scientifica ha aderito dal 2018 al Cancer Core Europe, il consorzio dei sette più importanti Comprehensive Cancer Center in Europa, nato con l'obiettivo di creare un istituto oncologico virtuale multi-sito che guiderà lo sviluppo di nuovi trattamenti e diagnosi precoci per i pazienti e una prevenzione del cancro più efficace. L'Istituto fa inoltre parte dell'OECI ed il direttore scientifico è stato eletto nel board direttivo.

Sintetizza le attività di ricerca degli anni 2017-2019, in particolare attraverso gli indicatori bibliometrici, la capacità di reperire fondi, gli studi clinici. Precisa che il 34% dei ricercatori hanno un H - index maggiore di 20 e che il 49,3% dei medesimi pubblicano in qualità di primo o ultimo autore.

2. ESAME E DISCUSSIONE PRELIMINARE DEI DOCUMENTI

La Commissione ha preso visione della documentazione predisposta dall'Istituto relativa agli anni 2017-2018, comprensiva, tra l'altro, dell'indicazione delle principali apparecchiature presenti nell'IRCCS, della descrizione dell'attività di ricerca, dei bilanci, dell'elenco del personale e delle pubblicazioni scientifiche.

La commissione ha verificato:

A. l'organizzazione generale, e in particolare:

- la tematica 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
- l'autorizzazione e gli accreditamenti regionali
- la gestione della qualità.

B. I dati economico-patrimoniali relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.

C. L'attività assistenziale, con particolare riguardo all'eccellenza clinica.

D. L'attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori ed alle piattaforme tecnologiche, ai principali prodotti scientifici ed alle attività di formazione.

In via preliminare, la Commissione prende atto di quanto esplicitamente raccomandato dall'analogo organismo ministeriale in seguito alla precedente site visit del 3 aprile 2017. In particolare, la commissione aveva:

- 1) raccomandato una maggiore attenzione agli indicatori di efficienza, di costo e di IF, suggerendo di fissare soglie minime per la produzione scientifica, nonché un sistema di controllo e verifica utile per incrementare la produzione;
- 2) auspicato di aumentare le sinergie in campo europeo;
- 3) auspicato che potessero trovare sbocco iniziative, come quelle proposte dal Ministero, atte a garantire il superamento della precarietà e la continuità dell'eccellenza dell'attività di ricerca;
- 4) suggerito, per quanto riguarda lo stabulario, di dotarsi di tecniche DBS per ottenere bioimmagini, anche al fine di non sacrificare gli animali;
- 5) consigliato una attenta valutazione sulle professionalità di biostatistici e biometristi operanti presso la "Cascina Rosa", suggerendo di incrementare, invece, la parte di bioinformatica, genomica, epigenetica etc.

- 6) auspicato l'acquisizione della professionalità infettivologica necessaria per trattare con piena sicurezza pazienti immunodepressi e di quella immunologica per i pazienti trapiantati e consigliato di potenziare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica.
- 7) suggerito, per quanto riguarda l'area critica, di verificare la possibilità che i pazienti provenienti dai pronto soccorso convenzionati possano ottenere un accesso facilitato strutturato attraverso una rete sistematica e organica per le risposte alle urgenze.

A tale riguardo l'Istituto ha trasmesso una relazione contestualmente all'invio della documentazione per la conferma del riconoscimento.

In merito al punto 1) ha rappresentato che è stato organizzato un database della Direzione scientifica in cui sono raccolte tutte le informazioni relative alle pubblicazioni e ai progetti di ricerca finanziati; periodicamente il Direttore scientifico riceve un report con i dati di produttività dei vari ricercatori ai fini del monitoraggio della loro attività di ricerca.

Per migliorare la produttività scientifica è stata considerata prioritaria la formazione specifica sul tema della scrittura e comunicazione scientifica e della preparazione e sottomissione di richieste di finanziamento. Sono stati, al riguardo, indicati gli eventi formativi organizzati nel biennio 2017-18.

In merito al punto 2) ha indicato una serie di iniziative attivate, tra cui quelle legate all'ingresso dell'Istituto nel network europeo Cancer Core Europe, che hanno comportato la partecipazione attiva di ricercatori e personale amministrativo.

Inoltre è stato ottenuto il finanziamento di 16 progetti nell'ambito, tra l'altro, di H2020, Eranet, IMI 2.

Per quanto riguarda gli studi clinici, nel biennio 2017-2018 l'Istituto ha partecipato a 28 sperimentazioni no-profit promosse da Istituti o gruppi cooperativi europei nell'ambito di reti collaborative. Inoltre ha promosso e gestito 4 studi multicentrici internazionali europei e partecipato a 16 studi multicentrici europei promossi da Istituti di ricerca, associazioni e gruppi cooperativi italiani.

Relativamente al punto 3), nel corso del 2018 sono stati attivati 26 contratti a tempo determinato mediante procedura di selezione pubblica e 5 contratti a tempo indeterminato, (1 mediante procedura concorsuale e 4 mediante stabilizzazione prevista dalla "riforma Madia"). Il processo è continuato nel 2019, con ulteriori 22 inserimenti di cui 20 a tempo determinato con selezione pubblica e 2 a tempo indeterminato (1 mediante concorso e 1 mediante stabilizzazione di cui alla "riforma Madia"). Nel corso della seduta plenaria il direttore scientifico ha altresì rappresentato che, a seguito dell'attuazione del regime transitorio di cui all'art. 1, comma 432, della legge n. 205/2017 concernente la riforma della c.d. "piramide del personale di ricerca sanitaria", sono stati assunti con contratto a tempo determinato di 5 anni 132 tra ricercatori e personale di supporto alla ricerca.

Sul punto 4) il direttore scientifico ha rappresentato che sono state acquisite le seguenti apparecchiature: 1) un sistema di imaging ottico preclinico che impiega la bioluminescenza e la fluorescenza; 2) un irradiatore biologico senza l'utilizzo di sorgenti a raggi gamma per applicazioni biologiche e di ricerca. Le caratteristiche dello strumento consentono una uniformità della distribuzione di dose e prevengono i problemi di contaminazioni incrociate e di ustione alla pelle degli animali durante il trattamento.

In merito al punto 5) ha fatto presente di aver avviato una ri-organizzazione delle strutture afferenti al Dipartimento di statistica presso la Cascina Rosa, al fine di ridurre la presenza dei ricercatori universitari alle unità minime necessarie al supporto statistico agli studi dell'Istituto.

Per l'implementazione delle piattaforme per analisi omiche e di epigenetica ha rappresentato che sono state acquisite nuove strumentazioni; tra gli altri, è stato acquisito, per progetti di analisi microbiomica, un PGM (Personal Genome Machine, Thermo Fisher), tecnologia di sequenziamento per Next Generation Sequencing (NGS), nonché una piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta

risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche.

Inoltre è stato implementato l'imaging multiparametrico che rappresenta un'evoluzione nell'analisi proteomica e di espressione genica su tessuto ed è stata acquisita una tecnologia che consente di contare con precisione il numero di copie di RNA e DNA, all'interno del campione stesso, al fine di elevare notevolmente le potenzialità dell'analisi quantitativa di qualsiasi target genomico.

Relativamente al punto 6) ha rappresentato che per gli anni 2017 e 2018 è stata stipulata una convenzione con l'Ospedale San Raffaele di Milano per la consulenza di un infettivologo a chiamata, successivamente ampliata a partire dal 2019.

Inoltre ha indicato gli studi di fase precoce di farmacocinetica e farmacodinamica che nel biennio 2017-18 sono stati presentati al Comitato etico.

In merito al punto 7) ha precisato che l'istituto, pur non intrattenendo convenzioni con i Pronto Soccorso, garantisce l'emergenza/ urgenza di notte e di giorno grazie alla presenza di medici di guardia, uno per l'area chirurgica, uno per l'area medica; inoltre in ogni reparto è previsto il medico reperibile.

Infine, per il paziente dell'Istituto che si complica a domicilio è garantita la "presa in carico" mediante ricoveri urgenti.

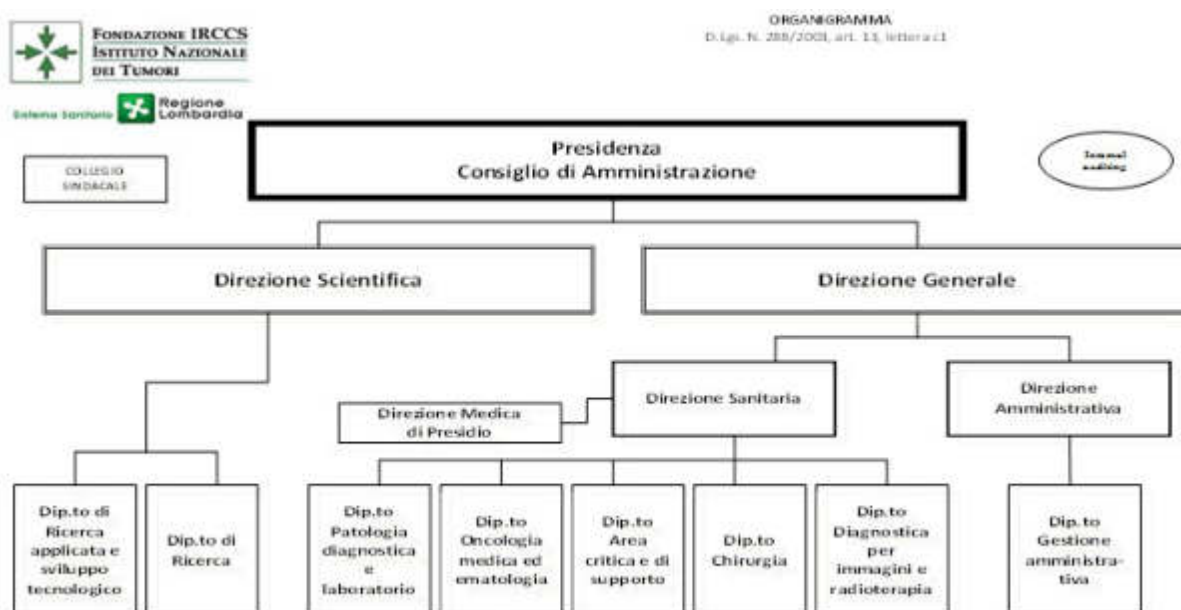
2.A Organizzazione generale

In relazione ai punti sopraindicati la commissione ha rilevato che:

- con d.m. 28 aprile 2006 l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori è stato trasformato nella Fondazione IRCCS di diritto pubblico "Istituto nazionale dei tumori"; il riconoscimento del carattere scientifico nella disciplina di "oncologia" è stato confermato con d.m. 21 giugno 2012, con d.m. 24 novembre 2015 e con dm 23 novembre 2017. L'Istituto, come primo Comprehensive Cancer Centre Italiano, persegue i suoi obiettivi attraverso un ampio spettro di attività assistenziali e di ricerca.

La struttura direzionale prevede un rappresentante legale, un direttore generale un direttore scientifico, un direttore amministrativo e un direttore sanitario. E' inoltre presente il Consiglio di amministrazione ed il Collegio sindacale.

Si riporta di seguito nel dettaglio l'organigramma dell'Istituto.



- Il modello organizzativo è a valenza dipartimentale, così come previsto nel piano di organizzazione aziendale strategico (approvato con DGR n. X/6251 del 20.02.2017). I dipartimenti sono raggruppati in tre macro aree: ricerca, clinica e amministrativa; ad esse si aggiungono alcune aree funzionali, che non costituiscono articolazioni organizzative, prevedendo, invece, il coinvolgimento di diversi settori al fine di garantire una presa in carico globale e multidisciplinare del paziente.
- L'elenco nominativo del personale con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro è presente nella documentazione.
- L'Istituto è stato accreditato con delibera della Giunta della Regione Lombardia n. VI/49169 del 17 marzo 2000. L'aggiornamento dell'assetto accreditato è stato successivamente integrato e modificato, con delibere di Giunta Regionale n. VII/11892 del 17 gennaio 2003 e n. VIII/9014 del 20.02.2009. Con delibera n. 166 del 10 febbraio 2014 è stata autorizzata ed accreditata l'U.O. di farmacia ospedaliera per l'attività "Centrale di produzione Farmaci" e con delibera n. 1606 del 2 dicembre 2014 l'unità di raccolta sangue del SIMT (Servizio di immunoematologia e medicina trasfusionale). Non ci sono variazioni rispetto alla site visit precedente.
- In merito alle certificazioni di qualità l'Istituto ha ottenuto:
 - la certificazione ISO 9001:2015;
 - la certificazione di Comprehensive Cancer Center da parte della *Organization of European Cancer Institutes* (OECI);
 - dal 1/06/2008 la certificazione "*European Federation for Immunogenetics*" (EFI) per il laboratorio HLA della struttura complessa Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT);
 - dal 14/12/2010 la certificazione "*Centro di Eccellenza ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)*" del programma di cura multidisciplinare dei "Tumori Neuroendocrini Gastroenterici - GEP-NET";
 - dal 19/03/2010 la certificazione *JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT & EBMT)* per il programma di "Trapianto autologo e allogenico di cellule staminali ematopoietiche e midollo";
 - dal 2016 la nuova certificazione SIED - Società Italiana di Endoscopia Digestiva - alla struttura SC Diagnostica e Chirurgica Endoscopica;
 - dal 2007 la Fondazione partecipa al "Programma Bollini Rosa" dell'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (O.N.Da) e ha sempre ottenuto il massimo riconoscimento di 3 bollini rosa.

2.B. Dati economico-patrimoniali

La Commissione ha, quindi, esaminato i bilanci degli anni 2017 e 2018, i cui schemi di stato patrimoniale e di conto economico che vengono di seguito riportati.

	STATO PATRIMONIALE	
	2017	2018
ATTIVO		
Immobilizzazioni	103.037	98.460
Attivo Circolante	155.896	162.374
Ratei e risconti	33	32
Totale Attivo	258.966	260.866
PASSIVO		
Patrimonio Netto	142.355	137.223
Fondi per rischi e oneri	61.744	75.518

Trattamento di fine rapporto		
Debiti	54.856	48.113
Ratei e risconti passivi	11	12
<u>Totale passivo</u>	258.966	260.866

Dal conto economico degli anni 2017-2018 il bilancio risulta in pareggio.

CONTO ECONOMICO		
	2017	2018
Valore della produzione	256.384	270.336
Costi della produzione	250.694	262.973
Differenza tra valore e costo della produzione	5.690	7.363
Proventi e oneri finanziari	40	0
Proventi e oneri straordinari	1.285	-262
Risultato prima delle imposte	7.015	7.101
Imposte e tasse	7.015	7.101
Utile (perdita) dell'esercizio	0	0

Anche i bilanci sezionali della ricerca risultano in pareggio.

2.C. Attività assistenziale

Il totale dei posti letto accreditati riferibili alla disciplina del riconoscimento è pari a 415 in ricovero ordinario, 49 in day hospital e 18 MAC (Macroattività ambulatoriale complessa).

I 20 DRG più frequenti e di maggior peso nel periodo 2017-2018 sono indicati nella tabella sotto riportata:

2017 (totale ricoveri)			2018 (totale ricoveri)		
COD DRG	Descrizione	Quantità NR	COD DRG	Descrizione	Quantità NR
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	3.285	410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	3.009
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	1.038	266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	1.045
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	885	408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	912
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	593	409	Radioterapia	785
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	560	467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	646
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	529	203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	578
270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	522	260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	527
409	Radioterapia	522	270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	453
239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	361	239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	396
75	Interventi maggiori sul torace	354	82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	383
82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	336	75	Interventi maggiori sul torace	370
461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	332	404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	333
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	316	359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	323
268	Chirurgia plastica della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	315	461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	321
367	Neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile senza CC	306	364	Dilatazione e raschiamento, conizzazione eccetto per neoplasie maligne	313
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	274	258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	262
364	Dilatazione e raschiamento, conizzazione eccetto per neoplasie maligne	266	540	Linfoma e leucemia con interventi chirurgici maggiori senza CC	255
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	264	268	Chirurgia plastica della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	253
540	Linfoma e leucemia con interventi chirurgici maggiori senza CC	263	367	Neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile senza CC	244
411	Anamnesi di neoplasia maligna senza endoscopia	234	319	Neoplasie del rene e delle vie urinarie senza CC	220

Si riportano di seguito i dati sull'attività di ricovero nel periodo considerato che coincidono con i ricoveri per patologie relative alla richiesta di conferma.

Attività di ricovero	2017	2018
Numero ricoveri ordinari	13.789	13.799
Numero ricoveri day hospital	4.267	4.250

L'Istituto ha alti livelli di assistenza con più di 18.000 ricoveri, di cui circa il 30% per pazienti che provengono da fuori Regione. Si riporta di seguito la tabella indicativa dell'indice di attrazione da altre Regioni nel periodo 2017-2018.

2017						2018					
DRG	Descrizione DRG	Dimessi Regione	2) Fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione	DRG	Descrizione DRG	Dimessi Regione	2) Fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	2.148	1.137	3.285	65%	410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	2.076	933	3.009	69%
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	815	223	1.038	79%	266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	878	167	1.045	84%
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	655	230	885	74%	408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	701	211	912	77%
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	390	203	593	66%	409	Radioterapia	566	219	785	72%
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	435	125	560	78%	467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	480	166	646	74%
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	391	138	529	74%	203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	387	191	578	67%
270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	415	107	522	80%	260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	418	109	527	79%
409	Radioterapia	328	194	522	63%	270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	351	102	453	77%
239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	238	123	361	66%	239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	255	141	396	64%
75	Interventi maggiori sul torace	177	177	354	50%	82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	254	129	383	66%
82	Neoplasie dell'apparato respiratorio	226	110	336	67%	75	Interventi maggiori sul torace	175	195	370	47%
461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	218	114	332	66%	404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	262	71	333	79%
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	240	76	316	76%	359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	273	50	323	85%
268	Chirurgia plastica della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	251	64	315	80%	461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	225	96	321	70%
367	Neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile senza CC	194	112	306	63%	364	Dilatazione e raschiamento, conizzazione eccetto per neoplasie maligne	254	59	313	81%
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	217	57	274	79%	258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	197	65	262	75%
364	Dilatazione e raschiamento, conizzazione eccetto per neoplasie maligne	214	52	266	80%	540	Linfoma e leucemia con interventi chirurgici maggiori senza CC	141	114	255	55%

2017						2018					
DRG	Descrizione DRG	Dimessi Regione	2) Fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione	DRG	Descrizione DRG	Dimessi Regione	2) Fuori Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	187	77	264	71%	268	Chirurgia plastica della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	188	65	253	74%
540	Linfoma e leucemia con interventi chirurgici maggiori senza CC	131	132	263	50%	367	Neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile senza CC	154	90	244	63%
411	Anamnesi di neoplasia maligna senza endoscopia	156	78	234	67%	319	Neoplasie del rene e delle vie urinarie senza CC	120	100	220	55%
Eventuali osservazioni											

Nel biennio 2017-2018 il *Dipartimento di oncologia medica ed ematologia*, ed in particolare la struttura complessa di oncologia medica 1 (OM1), ha dato un forte impulso a sperimentazioni cliniche e clinico-traslazionali incentrate sulla possibilità di modificare il metabolismo sistemico e il metabolismo tumorale al fine di potenziare l'efficacia di trattamenti antitumorali standard. In particolare, nel gennaio 2017 è stata avviata una delle prime sperimentazioni cliniche a livello mondiale volte a studiare la sicurezza, la fattibilità e gli effetti biologici di un approccio nutrizionale sperimentale fortemente restrittivo dal punto di vista calorico e del contenuto di carboidrati e proteine, in pazienti affetti da diversi tipi di patologie oncologiche.

Nel campo dell'*oncologia toraco-polmonare* si stanno sperimentando numerosi farmaci sia per le neoplasie polmonari non a piccole cellule, sia per il mesotelioma, sia per le neoplasie timiche.

Nell'*area gastroenterica* l'Istituto possiede una delle più ampie casistiche nazionali di trattamento dei tumori del giunto gastro-esofageo (cardias), dello stomaco e del colon-retto. Numerosi sono gli studi di costo-beneficio e di preservazione della qualità di vita nei pazienti con tumori del colon-retto. Sono in sperimentazione i nuovi strumenti di diagnosi e terapia endoscopica a tripla visione, al fine di migliorare diagnosi e operatività di trattamento dei tumori colo-rettali e delle poliposi familiari.

La *struttura complessa di urologia* rappresenta il centro di riferimento nazionale ed internazionale per i tumori urogenitali. Per la gestione multidisciplinare dei pazienti con cancro della prostata che afferiscono all'Istituto è in funzione il modello organizzativo della Prostate Cancer Unit, che gestisce prime visite multidisciplinari, follow up dei pazienti in sorveglianza attiva e vigile attesa, discussioni collegiali dei casi clinici e permette di condividere le opzioni terapeutiche/osservazionali disponibili per il paziente, verificare la corretta applicazione delle linee guida diagnostico-terapeutiche, valutare la qualità delle prestazioni erogate, gestire il paziente con un approccio olistico, tenendo in considerazione anche l'ambito psicologico.

La struttura complessa "*Melanoma e sarcoma*", impegnata nel trattamento chirurgico del melanoma in fase precoce e avanzata, ha partecipato con circa 7.000 casi alla costruzione del database dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), le cui analisi hanno fornito le basi per la stesura della nuova (ottava) classificazione del melanoma cutaneo nel 2017.

L'IRCCS è l'unico Istituto monotematico oncologico in Italia autorizzato al *trapianto di fegato* ed ha in follow-up oltre 800 pazienti trapiantati per patologia oncologica epatica. E' inoltre l'unico centro oncologico della Regione Lombardia autorizzato a prescrivere i nuovi farmaci per l'epatite C ad azione antivirale diretta.

La SC di *Chirurgia dell'apparato digerente epato-gastro pancreatico, trapianto di fegato e tumori neuroendocrini (NET)* è punto di riferimento e attore principale delle commissioni di elaborazione delle linee guida di trattamento di queste neoplasie sia in ambito regionale (ROL), sia nazionale (AISF), sia europeo (EORTC, EASL).

L'Istituto ha indicato il percorso multidisciplinare "Tumori oculari" attivato nell'anno 2018, operativo all'interno della struttura.

In merito ai percorsi assistenziali rivolti ad altre strutture ha indicato la presa in carico del paziente con neoplasia attiva, neoplasia in follow-up, trapianti attivi e trapianti non attivi, attivato anch'esso nel 2018.

L'Istituto è riconosciuto come Health care Provider nell'ambito dell'European Reference Network (ERN) sui tumori rari solidi dell'adulto (EURACAN). Per questa rete è centro di riferimento per alcuni gruppi di tumori rari (sarcomi delle parti molli e dell'osso, dell'apparato genitale ed urogenitale, neuroendocrini, toracici, della testa e del collo).

Inoltre partecipa alla rete oncologica lombarda, di cui è ente attuatore,

L'istituto ha indicato le nuove collaborazioni con enti e istituzioni estere.

2.D. Attività di ricerca

L'attività di ricerca scientifica nel biennio 2017-2018 è stata condotta tra due programmazioni di ricerca corrente approvate dal Ministero: per l'anno 2017 nell'ambito della programmazione 2013-2017 basata su 6 linee di ricerca e per l'anno 2018 nell'ambito della programmazione 2018-2020, articolata in 4 linee. Entrambe le programmazioni sono rispondenti alla monotematicità dell'Istituto ed hanno carattere multidisciplinare interessando la ricerca di base, biologica-traslazionale, clinica e epidemiologico-sanitaria.

La ricerca svolta ha interessato la prevenzione primaria, secondaria, la stadiazione, la terapia farmacologica e non, la sorveglianza post cure primarie, le cure palliative e di fine vita.

Per quanto le varie attività di ricerca si siano concentrate per la maggior parte sui tumori ad alta frequenza, le attività dell'Istituto sono anche focalizzate su tumori rari o complessi in cui aspetti di ricerca e di cura sono inevitabilmente integrati, tra cui quelli ematologici, quelli della area pediatrica, i sarcomi, i tumori ereditari (mammella e colo-rettali) e i tumori neuroendocrini (NET).

Le linee di ricerca del triennio 2017-2018 sono le seguenti:

Progressivo Linea	Titolo Linea
1	Medicina preventiva e predittiva
2	Caratterizzazione molecolare della progressione tumorale
3	Approcci innovativi "problem oriented" nella diagnosi e terapia
4	Approccio multidisciplinare disease oriented
5	Tumori pediatrici
6	Percorsi di ricerca-intervento e valutazione della qualità di vita nella malattia oncologica

Di seguito si riportano le linee di ricerca per il triennio 2018-2020:

Progressivo Linea	Titolo Linea
1	Prevenzione primaria, secondaria e diagnosi precoce
2	Medicina di precisione e innovazione tecnologica (farmacologica e non)
3	Complessità e tumori rari
4	Ricerca sanitaria e “outcome research”

La sottostante tabella riporta il totale dell'impact factor normalizzato nel periodo considerato:

ANNO	IF NORMALIZZATO
2017	2562,00
2018	2933,98

Si riporta, inoltre, l'elenco delle apparecchiature di ricerca più significative acquistate nel biennio:

Tipologia	Nome	Anno di acquisto	Campi di applicazione relativi a specifiche patologie e ricerche
Next Generation Sequencing	PGM da Thermo Fisher	2017	Il sistema PGM (Personal Genome Machine) fa parte della cosiddetta Next Generation Sequencing (NGS). Si tratta di una potente tecnologia di sequenziamento impiegata per rilevare mutazioni genetiche, batteri o virus e per caratterizzare nuovi microbi con maggiore produttività e accuratezza, tramite un flusso di lavoro semplice, a partire dalla preparazione del campione fino all'analisi dei dati.
PCR Digitale	QX200 Droplet Digital PCR da Bio Rad Laboratories	2017	La piattaforma consente di contare con precisione il numero di copie di acidi nucleici target, sia di RNA che di DNA, all'interno del campione stesso. Si tratta di una tecnologia in grado elevare notevolmente le potenzialità dell'analisi quantitativa di qualsiasi target genomico anche in applicazioni limite quali analisi di mutazioni somatiche, raggiungendo e superando le sensibilità di altre tecnologie attualmente in uso.
Piattaforma analitica per acidi nucleici	nCounter da Diatech Lab Line	2017	La piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche è in grado di gestire in maniera unica analisi quali Studi di Gene expression (mRNA), Studi di Gene expression da Single Cell, Studi su miRNA, Pannelli misti comprendenti miRNA e mRNA, Studi su DNA riguardanti CNV, ChIP string, test misto mRNA-mirna o anche mRNA-Proteine, test diagnostico Prosigna (PAM50).
Citometro a flusso	FACSCelesta da Becton Dickinson	2017	Il citometro a flusso a 3 laser consente una maggiore precisione e flessibilità nell'analisi delle popolazioni cellulari. L'introduzione dell'acoustic focusing rappresenta un notevole avanzamento tecnologico che permette un'analisi ad altissima velocità senza perdita di sensibilità nel canale di fluorescenza. Questo aspetto è fondamentale per identificare e quantificare rare cellule tumorali presenti nel campione e renderle successivamente disponibili per una caratterizzazione molecolare su singola cellula che consenta una valutazione dell'eterogeneità tumorale.
Sistema per caratterizzazione di esosomi	NanoSight NS300 da Alfatext	2018	Il sistema consente di caratterizzare gli esosomi che possono essere identificati nei fluidi corporei dei pazienti e che hanno un grande potenziale di utilizzo come biomarcatori prognostici e diagnostici. La caratterizzazione di questi e delle molecole da essi trasportate completa la caratterizzazione del patrimonio epigenetico del paziente sia a fine di ricerca che ai fini di diagnosi precoce.

La capacità di attrarre contributi pubblici e privati per l'attività di ricerca negli anni 2017 e 2018 si evince dalla sottostante tabella:

	Anno 2017	Anno 2018
Contributi pubblici italiani	€ 5.334.555,53	€ 12.743.373,66
Contributi pubblici europei	€ 881.041,96	€ 482.023,60
Contributi pubblici extra europei	€ 114.537,52	€ 0,00
TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI	€ 6.330.135,01	€ 13.225.397,26
Contributi privati italiani	€ 13.157.291,16	€ 13.435.865,39
Contributi privati europei		
Contributi privati extra europei		
TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI	€ 13.157.291,16	€ 13.435.865,39
Donazioni	€ 2.290.251,09	€ 3.915.788,34
Brevetti	€ 1.832.539,18	
Altri contributi (royalties)	€ 2.539,18	€ 2.748,33

L'Istituto ha indicato i progetti formativi interni dell'ultimo biennio finalizzati all'assistenza e alla ricerca.

3. ISPEZIONE ALLE STRUTTURE ASSISTENZIALI E AI LABORATORI DELL'ISTITUTO

Si riportano di seguito le strutture assistenziali e i laboratori di ricerca visitati dalla commissione e le relative attività svolte. Si precisa che presso le sedi di Via Vanzetti 5 e di Via Amadeo 42 viene svolta solo attività di ricerca.

Sede di Via Venezian, 1.

SC Radioterapia 1

Viene descritto il “programma prostata”, un progetto speciale della Direzione Scientifica, traslazionale e multidisciplinare, che integra la competenza e l'esperienza di ricerca epidemiologica, sperimentale, clinica-assistenziale e relazionale nel paziente affetto da cancro della prostata. E' strutturato in un gruppo multidisciplinare preclinico, un gruppo multidisciplinare clinico e un team di progetto multi professionale e ha in corso oltre venti linee di ricerca preclinica, clinica, epidemiologica e psicologica-relazionale. Inoltre ha una banca per la raccolta del materiale biologico, promuove attività di formazione, educazione, comunicazione e sensibilizzazione, e implementa iniziative di fund raising. Il programma prostata è centro di riferimento a livello internazionale per la sorveglianza attiva, atteggiamento osservazionale proposto ai pazienti con malattia a rischio basso o molto basso in alternativa ai trattamenti radicali, e coordina i centri italiani che partecipano al protocollo internazionale PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) sotto l'egida della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIURO).

SC Radioterapia 2

Viene descritta la Brachiterapia, una tecnica radioterapica speciale che consente di irradiare il tumore a dosi molto alte, con sorgenti radioattive miniaturizzate, posizionate nel suo interno con

procedura interventistica, risparmiando gli organi sani circostanti. L'Istituto dispone di un team specializzato di radioterapiste oncologhe e di un nuovo bunker – sala operatoria dedicata, con proiettore di sorgente HDR, in cui vengono trattate prevalentemente neoplasie ginecologiche, della prostata e delle vie biliari. E' il primo centro in Italia che si avvale in modo sistematico, per i tumori non operabili della cervice uterina, della risonanza magnetica della pelvi per pianificare ogni singolo trattamento e che ha implementato la tecnica interstiziale insieme alla tradizionale tecnica endocavitaria per ottenere migliori risultati. In collaborazione con il Servizio di oncologia oculare si esegue la brachiterapia per il melanoma dell'occhio.

SC oncologia Medica 1- programma fase I

Presso la SC Oncologia Medica 1, è presente un gruppo di ricercatori dedicati allo sviluppo clinico di nuovi farmaci, nell'ambito del trattamento medico dei tumori solidi. L'interesse primario del gruppo è rivolto alla prima fase dello sviluppo di nuovi farmaci sperimentali (first in human), al fine di fornire le indicazioni sul loro migliore utilizzo in clinica in termini di sicurezza e modalità di somministrazione. Le terapie attualmente in studio sono: farmaci a bersaglio molecolare, anticorpi coniugati con chemioterapici e i nuovi farmaci immunoterapici. In ottemperanza alla Determina AIFA 809/2015, è stata conseguita la certificazione nell'ambito del Programma Fase I istituzionale, che garantisce la gestione dei pazienti e dei trattamenti secondo procedure di qualità ben codificate. E' stata mostrata in particolare:

- l'attività di ricerca clinica svolta in reparto nell'ambito di studi sperimentali del programma fase I;
- il Programma fase I trasversale istituzionale e la gestione tramite la Struttura Semplice del Clinical Trials Center

SC Farmacia

La struttura complessa Farmacia sviluppa all'interno dell'Istituto oltre alle funzioni proprie di una Farmacia Ospedaliera, linee di ricerca volte a migliorare le performance della stessa, ma anche ad incrementare l'efficacia delle terapie ed un uso sicuro del farmaco.

In particolare la centralizzazione degli allestimenti antineoplastici vede la costante ricerca di soluzioni volte a migliorare la stabilità dei preparati o la individuazione di molecole. La *Banding Dose* ("dosaggio a banda", già pronto) potrebbe essere un obiettivo utile sia al paziente che alle economie di scala.

La ricerca si estende anche nelle formulazioni di preparati galenici per la popolazione pediatrica.

La farmacia supporta inoltre le attività dei *Trials Clinici*, non limitandosi alla sola "accountability", ma agendo come parte attiva alla conduzione degli stessi.

SS Chirurgia dei sarcomi

L'ambito di competenza della s.s Chirurgia dei Sarcomi comprende tutti gli aspetti clinici e di ricerca riguardanti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, sarcomi del retro peritoneo, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma di Ewing, cordoma, fibromatosi aggressiva tipo desmoide. Tutti gli aspetti clinici dalla diagnostica alla chirurgia vengono trattati all'interno della struttura, con una specifica competenza nella chirurgia conservativa degli arti. Inoltre la Struttura opera in rete, anche con ruolo di coordinamento, principalmente attraverso la rete tumori rari, la rete europea di riferimento sui tumori rari solidi dell'adulto e la Joint Action on Rare Cancers.

Tra le attività di eccellenza figurano la ridefinizione dei criteri della chirurgia dei sarcomi del retroperitoneo, il coordinamento di un processo di consenso internazionale fra Europa e Stati Uniti sul sarcoma del retro peritoneo, la formazione di medici italiani e stranieri sulla chirurgia dei sarcomi, la definizione e la validazione di un nomogramma prognostico sui sarcomi dei tessuti molli dell'adulto originati da diverse sedi anatomiche, la partecipazione a numerosi trial clinici.

SC Pediatria

La s.c. Pediatria promuove una ricerca volta all'integrazione tra aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita attraverso studi cooperativi multicentrici, nazionali ed europei, per delineare al meglio il trattamento e la prognosi. La ricerca traslazionale studia l'eterogeneità dei tumori pediatrici per definirne i meccanismi di cancerogenesi e di progressione ed identificare fattori prognostici e predittivi attraverso le tecniche più innovative.

L'attività clinica è suddivisa tra il reparto di degenza e l'ambulatorio/Day Hospital, supportata ed integrata da uno staff che include assistente sociale, insegnanti di scuola materna, primaria e secondaria, educatori, intrattenitori e volontari. Queste attività sono effettuate in aree dedicate vicino allo spazio di degenza ed all'ambulatorio/Day Hospital.

Il "Progetto Giovani" è dedicato agli adolescenti (e ai giovani adulti quando affetti da patologie di pertinenza pediatrica) e propone un modello di organizzazione medica e di cura globale del paziente, con aspetti prettamente medici e percorsi dedicati alla vita dei ragazzi, con spazi e progetti dedicati.

Servizio di Oncologia Oculare

Dal dicembre 2017 è stato attivato il servizio di oncologia oculare. Il Servizio si occupa del trattamento dei tumori oculari primitivi, nonché di diagnosticare e trattare le metastasi oculari e le complicanze oculari del paziente con tumore in altra sede. L'Istituto è il centro di riferimento per tutti i tumori oculari pediatrici e per i tumori maligni dell'adulto. Per quanto riguarda il melanoma uveale metastatico, è stato creato un ambulatorio multidisciplinare ove il paziente è seguito da oncologo oculare, oncologo medico, psicologo e oncologo delle cure palliative, per poter fornire un trattamento tempestivo ed opportuno a questi pazienti dalla prognosi infausta.

Laboratorio SC Ematologia

Le attività svolte sono:

- monitoraggio molecolare e citofluorimetrico dei pazienti che ricevono cellule CAR T;
- identificazione di fattori predittivi di risposta e tossicità alla terapia con cellule CAR T;
- identificazione di lesioni genetiche associate alla resistenza alle terapie nei linfomi a cellule T;
- monitoraggio molecolare della risposta mediante biopsia liquida nei linfomi a cellule B
- diagnostica molecolare dei linfomi.

Laboratorio di Radiochimica SPECT e terapia e Laboratorio di Radiochimica PET

Si occupa di preparazione e controllo di qualità di radiofarmaci per imaging scintigrafico, SPECT, PET e terapia

Scopo essenziale del laboratorio è garantire la produzione giornaliera dei radio traccianti impiegati nella clinica. Inoltre il laboratorio è attualmente l'unico in Italia ad aver implementato e validato la radio sintesi della [18F]fluoroetiltirosina ([18F]FET) mediante un innovativo metodo di purificazione nettamente più efficiente di quanto finora pubblicato. La medicina nucleare dell'Istituto è un centro pilota per l'utilizzo del nuovo radiofarmaco ^{99m}Tc -Tilmanocept (Lymphoseek®) nei pazienti con melanomi del distretto cervico-facciale

Laboratorio di ibridazione in situ in campo chiaro (anatomia patologica)

Svolge le seguenti attività:

- ottimizzazione di nuove metodiche di patologia molecolare in situ in campo chiaro in funzione di nuovi biomarcatori;
- studio delle amplificazioni geniche applicato alla ricerca clinica e a scopo predittivo per il trattamento del paziente;
- studio dell'espressione di mRNA e micro RNA *in situ* in campo chiaro in ambito di ricerca clinica e traslazionale;

- identificazione dell'infezione virale (HPV, EBV) del clone tumorale;
- analisi del microambiente tumorale mediante immunisto chimica “multiplexing”.

Clinical Research Laboratory CRAB (anatomia patologica)

Il laboratorio si occupa di:

- caratterizzazione del microambiente tumorale con particolare riguardo all'infiltrato infiammatorio in tumori solidi mediante immunisto chimica e NanoString;
- sviluppo di organoidi da tumori del tratto gastro-intestinale e tumori neuroendocrini;
- validazione con metodiche immunisto chimiche di biomarcatori predittivi in patologia mammaria;
- valutazione delle modificazioni metaboliche in corso di terapia nei tumori della mammella;
- sviluppo e messa a punto di metodiche di “single cell sequencing” per lo studio dell'eterogeneità tumorale;
- attività di supporto e revisione di preparati istologici per protocolli di studio istituzionali.

Laboratorio di patologia molecolare (anatomia patologica)

Svolge le seguenti attività:

- messa a punto di metodiche di sequenziamento genico di nuovi biomarcatori allo scopo di identificare bersagli molecolari per le nuove terapie biologiche (T-NGS con pannelli commerciali o custom selezionati *ad hoc*, pirosequenziamento, sequenziamento Sanger, REAL-time PCR).
- analisi di alterazioni genomiche per la ricerca di mutazioni, metilazioni, polimorfismi, instabilità di micro satelliti per il trattamento personalizzato del paziente;
- analisi mutazionale su cf DNA, anche mediante T-NGS;
- analisi dei trascritti di fusione mediante NGS;
- ricerca DNA HPV16 in campioni di saliva ed ematici mediante NGS,

Il laboratorio si avvale delle seguenti apparecchiature: sequenziatore capillare, pirosequenziatore, sequenziatori PGM IonTorrent e ION S5 gene studio prime.

Sede di Via Vanzetti, 5.

Nel corso della visita presso la “Cascina Rosa” è stata esposta la seguente attività svolta:

- grandi studi prospettici sull'associazione tra dieta, ormoni, stile di vita, fattori genetici e insorgenza e ricorrenza dei tumori;
- studi di intervento su dieta e stile di vita mirati alla prevenzione di insorgenza e ricorrenza del tumore mammario;
- studi volti a indagare l'influenza di fattori clinici, patologici e socio-assistenziali sulla prognosi dei malati oncologici, al fine di trasferire i risultati all'assistenza, alla ricerca e alla programmazione sanitaria;
- definizione dell'impatto dei tumori nella popolazione, principalmente i tumori rari, i tumori dell'infanzia, degli adolescenti e dei giovani adulti;
- identificazione di rischi ambientali che condizionano la sopravvivenza, la prognosi e la diffusione delle malattie neoplastiche, delle malformazioni congenite e degli esiti avversi della gravidanza ed di altre patologie.
- coordinamento della rete di Registri di patologia ‘Open Registry’, conduzione del Registro delle malformazioni congenite e degli esiti avversi della gravidanza a livello regionale.

Sede di Via Amadeo, 42.

SC Biomarcatori

Si occupa di:

- identificazione e validazione di biomarcatori/profilo molecolari responsabili della/correlati all'aggressività biologica di tumori solidi;
- caratterizzazione di biopsie liquide attraverso lo studio di acidi nucleici e cellule tumorali circolanti, queste ultime caratterizzate dal punto di vista fenotipico e genotipico a livello di singola cellula, descrizione della tecnologia DEPArray che comporta isolamento di singole cellule (da biopsie liquide).

SS Piattaforma di biologia integrata

Svolge analisi genomiche e bioinformatiche. In ambito genomico conduce, su DNA/RNA, le più innovative metodologie sperimentali grazie ad una strumentazione all'avanguardia; in ambito bioinformatico applica, su dati genomici, metodi statistici e bioinformatici rigorosi per l'elaborazione dei dati e l'identificazione e convalida di potenziali biomarcatori. In questi ambiti fornisce supporto all'attività scientifica dell'Istituto, realizza ricerche congiunte con altri gruppi di ricerca e partecipa a diversi progetti nazionali e internazionali.

Altre core facilities – citometria a flusso

Vengono mostrate core facilities che si occupano di identificazione e caratterizzazione di popolazioni cellulari associate alla risposta a farmaci ed immunoterapici mediante immunofenotipizzazione di pazienti in trattamento con immunoterapia o con breast cancer in stadio avanzato.

L'isolamento di popolazioni di interesse (cell sorting) è possibile abbinando la strumentazione FACSaria con FACS Celesta. Le attività di ricerca sono integrate dalle attività del servizio di citometria a flusso.

Viene visitata la stanza sequenziatori per analisi molecolari anche su singole cellule (Next Generation Sequencing).

INTEGRAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE A SEGUITO DELLA RICHIESTA DELLA COMMISSIONE DURANTE LA SITE VISIT

Alla fine della site visit, la Commissione:

- ha preso atto di quanto dichiarato dal rappresentante dell'INAIL: *“Nel corso della visita è stata posta l'attenzione anche sugli aspetti della Salute e Sicurezza del Lavoro che sono peculiari degli ambienti Ospedalieri, quali in particolare la manipolazione di farmaci antitumorali e l'uso di Formaldeide in anatomia patologica, come confermato anche nel questionario fornito da INAIL sulla salute e sicurezza del lavoro. Poiché nel questionario è dichiarato che per nessuna di queste due attività è stato istituito il registro di esposizione di cui all'art. 243 del D.LGC. 81/08, si chiede di esplicitarne le motivazioni.”*;
- ha ritenuto opportuno acquisire ulteriore documentazione, quale integrazione di quella già disponibile. In particolare ha chiesto:
 - 1) se l'Istituto dispone di un regolamento aggiornato sulle attività di ricerca e, in caso affermativo, di produrne una copia, nonché di conoscere le modalità di applicazione dell'IRES alle sperimentazioni per la ricerca profit;
 - 2) se l'Istituto dispone di un regolamento sulle modalità di utilizzo delle donazioni senza una destinazione vincolata e, in caso affermativo di produrne copia;

- 3) se l'Istituto dispone di un regolamento sui brevetti e in particolare se disciplini la distribuzione delle spese per la registrazione dei medesimi. In caso affermativo di produrne copia.
- 4) se il percorso per l'informatizzazione della cartella clinica, iniziato nel 2017, risulta concluso e se non ancora completato di conoscere la data in cui se ne prevede la conclusione;
- 5) se lo sviluppo di un datawarehouse per consentire l'utilizzo di dati aggregati ed elaborati risulta concluso e se non ancora completato di conoscere la data in cui se ne prevede l'ultimazione;
- 6) se è stato individuato all'interno dello stabulario personale che si occupi del benessere animale;
- 7) se esiste una comune modulistica sul consenso informato e sulla privacy utilizzata al momento della presa in carico del paziente, per trattamenti professionali, e di produrne copia. Nel caso di singole e specifiche modulistiche di produrne un paio di esempi.

Inoltre come richiesto dalla rappresentante dell'INAIL è stata chiesta la documentazione relativa alle procedure di pulizia degli ambienti della farmacia ospedaliera dove vengono allestite le chemioterapie antitumorali e quella relativa sia alle procedure che ai risultati della valutazione dell'esposizione dei lavoratori sia a chemioterapici che a formaldeide.

Con e-mail 24 febbraio 2020 l'Istituto ha trasmesso la documentazione richiesta, di cui si riporta una sintesi:

- 1) sono state trasmesse le copie dei regolamenti e della modulistica richiesti e sono stati forniti i chiarimenti richiesti compresa l'applicazione dell'IRES;
- 2) è stato comunicato lo stato dell'arte dell'informatizzazione della cartella clinica ed è stata indicata la data della conclusione del processo;
- 3) è stato dettagliato e motivato lo stato dell'arte dello sviluppo del datawarehouse;
- 4) sono stati forniti i chiarimenti chiesti sullo stabulario.

La Commissione ritiene che le integrazioni fornite sulla base delle richieste siano esaurienti.

È stato altresì fornito quanto chiesto dalla rappresentante dell'INAIL, successivamente integrato con e-mail dell'Istituto del 26 marzo 2020 a seguito di chiarimenti richiesti in relazione al registro delle esposizioni di cui all'art. 243 del D.Lgs. 81/08.

4. CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI DELLA COMMISSIONE

In seguito all'analisi della documentazione prodotta dall'Istituto prima e dopo la site visit, udita la presentazione della struttura durante la seduta plenaria introduttiva, in cui sono stati presentati i principali dati inerenti l'attività clinica e di ricerca scientifica, eseguito il sopralluogo nelle principali strutture di ricerca ed assistenziali, dove ai singoli ricercatori è stata offerta la possibilità di presentare i loro principali progetti, la Commissione ritiene di aver acquisito in misura esauriente le informazioni necessarie per la valutazione dell'Istituto, sia in merito alla tipologia delle attività cliniche, con particolare riferimento alle eccellenze, sia alla qualità e quantità della ricerca scientifica effettuata nel periodo di riferimento.

La Commissione ha potuto constatare, *in primis*, il notevole impegno profuso dalla Direzione Generale e della Direzione Scientifica dell'INT- IRCCS, con il coinvolgimento del personale, che è risultato molto motivato, preparato e con un forte senso di appartenenza

- nell'essere parte attiva dei programmi clinici e di ricerca delle reti oncologiche nazionali ed internazionali
- nell'impegno profuso negli anni che ha consolidato il riconoscimento dell' INT-IRCCS a livello Europeo ed Internazionale,

come si evince dai risultati esposti sia nella documentazione prodotta che nelle articolate ed esaustive relazioni presentate.

Inoltre la Commissione riconosce come il modello organizzativo della ricerca a matrice, che coinvolge trasversalmente tutte le UO ed i Dipartimenti, messo in atto negli ultimi anni, è risultato vincente dati i risultati ottenuti. In particolare vuole sottolineare anche l'importanza dell'organizzazione delle attività a valenza multidisciplinare e per area funzionale, che sebbene a tutt'oggi non hanno ottenuto un riconoscimento economico, sono risultate fondamentali per favorire l'arruolamento di pazienti in studi clinici e garantire al contempo una presa in carico globale del malato oncologico.

A tal proposito la Commissione

- prende atto della disponibilità da parte della Regione a valutare le modalità per la valorizzazione delle attività a valenza multidisciplinare;
- invita l'Istituto, tenuto conto che detti team risultano a oggi gruppi multidisciplinari "ufficiosi", a verificare l'opportunità di formalizzarne, con apposito provvedimento, la costituzione e funzione.

La Commissione nel prendere atto del riscontro dell'INT-IRCCS alle raccomandazioni espresse nella precedente site visit in merito a:

- avvio al processo di stabilizzazione dei ricercatori precari secondo le attuali indicazioni ministeriali,
- maggiore attenzione ai ricercatori anche mediante la realizzazione di percorsi formativi ad hoc,
- aumento delle sinergie in campo europeo,

alla luce dei positivi risultati raccomanda il proseguimento di quanto posto in essere.

L'Istituto non dispone di un unico Regolamento sulle attività di ricerca ma sono presenti plurimi specifici documenti in merito, che l'IRCCS dichiara di aggiornare sistematicamente. A conferma di ciò, a campione, la Commissione cita l'art. 7 "Prevenzione della corruzione" del Regolamento per la disciplina delle sperimentazioni cliniche presso la Fondazione (approvato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n.177F/2018) perfettamente allineato alle correnti disposizioni in materia. Anche l'applicazione dell'IRES è conforme alla vigente normativa in merito.

Non è presente un Regolamento sulle modalità di utilizzo delle donazioni di somme di denaro o beni senza una destinazione vincolata. La Commissione suggerisce di integrare in tal senso il vigente "Regolamento per l'accettazione e l'utilizzo di somme di denaro devolute alla Fondazione a beneficio di Strutture, Reparti o Servizi" deliberato dal Consiglio di Amministrazione in data 13 settembre 2011 (deliberazione n.63F).

L'Istituto dispone di un Regolamento sui brevetti deliberato dal Consiglio di Amministrazione in data 28 settembre 2012 (deliberazione n.60F). Tenuto conto del tempo trascorso dalla data di adozione dello stesso, e che:

- detto Regolamento non disciplina la distribuzione delle spese per la registrazione dei brevetti,
- nella documentazione predisposta dall'Istituto relativa agli anni 2017-2018, risulta che per un brevetto le spese sono state sostenute dal co-sviluppatore e che per un altro dal contitolare,

la Commissione suggerisce di aggiornare il vigente Regolamento in argomento.

Per quanto riguarda le policy adottate dall'Istituto in merito alla acquisizione di nuove tecnologie, si ritiene che le scelte effettuate nel potenziamento di apparecchiature siano congrue con le linee di ricerca attualmente perseguite.

Per quanto riguarda gli studi clinici, come rappresentato nella presentazione del Direttore Scientifico e dalla documentazione analizzata, si rileva una consistente attività di ricerca clinica e traslazionale condotta in Istituto, in continuo incremento negli ultimi anni, e specificamente orientata al settore oncologico ed onco ematologico, sia per adulti che per pazienti pediatrici, e che coinvolge anche molti servizi.

In particolare si rileva l'elevato numero di trials clinici attivi che raggiungono i 667 nel 2018, con apertura anche di studi di Fase I (l'Istituto ha ottenuto la Certificazione AIFA come centro per le Fasi I). Risultano inoltre implementati negli ultimi anni anche gli studi osservazionali (una linea di ricerca è dedicata esclusivamente a questi), in linea con l'importanza di raccogliere dati di real-life di pazienti oncologi trattati con farmaci innovativi, e di Big Data, e studi sperimentali. Il numero di pazienti arruolati negli studi è consistente. Si rileva come i trials clinici sono di elevata qualità, con una buona percentuale di studi Internazionali.

Per quanto riguarda le pubblicazioni scientifiche, si rileva l'ottima qualità delle pubblicazioni scientifiche prodotte negli anni 2017-2018, che vedono, in quasi la metà di queste, personale dell'INT come primo o ultimo nome. Inoltre il numero e la qualità delle pubblicazioni risultano consistenti e complessivamente di elevato-medio impatto scientifico.

Ottima performance dell'Istituto si rileva anche in relazione alle collaborazioni internazionali e al posizionamento e ruolo in **reti oncologiche** europee ed internazionali (OECI in particolare).

Un altro aspetto rilevante è l'attenzione che è stata posta alla **formazione del personale di ricerca** e non, che ha visto attuare nel 2018 ben 198 eventi formativi presso l'Istituto. In particolare si sottolinea la formazione resa disponibile per i giovani ricercatori per migliorare la produttività scientifica, con 16 eventi formativi *ad hoc* organizzati tra il 2017 e 2018 sul tema della scrittura scientifica, preparazione e sottomissione di progetti a bandi di ricerca.

Complessivamente la Commissione ha potuto verificare ed apprezzare l'importante evoluzione nella programmazione scientifica attuata negli anni dall'Istituto Nazionale Tumori, che, pur mantenendo ed implementando i settori di eccellenza già noti e presenti, ha saputo armonizzare l'inserimento di figure intermedie ed investire in altri settori della ricerca e clinici, nel processo di evoluzione e di rinnovamento dell'Istituto. Tutto ciò in coerenza con le linee di ricerca dichiarate e le finalità oggi richieste agli IRCCS oncologici di riferimento Nazionale ed Internazionale.

La Commissione ritiene che la modulistica e la documentazione informativa utilizzate dall'IRCCS per il consenso informato e la privacy rispettino in maniera corretta e completa le disposizioni di legge in materia.

La Commissione prende atto che:

- il completamento del percorso per l'informatizzazione della cartella clinica è previsto per il mese di marzo 2020;

- per il previsto sviluppo - annunciato per il 2018 nel corso della precedente site visit - di un datawarehouse (DWH) per consentire l'utilizzo di dati aggregati ed elaborati, è stata per ora realizzata la prima fase dello studio pilota. Nel corso del 2020 è previsto il proseguimento dello studio pilota.

La Commissione, infine, esprime il proprio apprezzamento per il sito web dell'Istituto, che appare da un lato ben strutturato e aggiornato, comprese le sezioni dedicate alla ricerca, dall'altro facilmente accessibile da parte degli utenti, con spiegazioni semplici e comprensibili.

La Commissione, concludendo, prende atto che la rappresentante dell'INAIL (ex-ISPEL) ha rappresentato che: "A fronte della documentazione inviata, si suggerisce l'istituzione del registro esposizioni di cui all'articolo 243 del decreto legislativo n. 81/2008 sia per i lavoratori esposti a formaldeide (alla luce della Direttiva EU 2019/983 che individua sia un valore limite di esposizione professionale per 8 ore di 0,37 mg/m³ che un valore per 15 minuti di 0,74 mg/m³) sia per gli addetti della Farmacia ospedaliera dove vengono allestite le chemioterapie antitumorali, sostanze per le quali non è previsto alcun valore limite in quanto cancerogeni senza soglia."

Sulla base delle considerazioni suddette, la Commissione ritiene soddisfatte le premesse di natura scientifica e organizzativa perché alla Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" sia riconfermato il riconoscimento di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico nell'ambito della disciplina di "Oncologia".

Prof. Riccardo Masetti Riccardo Masetti Data 9/4/2020

Prof.ssa Vittorina Zagonel Vittorina Zagonel Data 3/4/2020

Dott.ssa Franca Serafini Franca Serafini Data 3-4-2020