



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse **5 per mille ANNO 2019** Contributo percepito € **279.433,10** In data **20.10.2020**

Enti della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente*: **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

Codice fiscale: **04724150968**

Sede legale: **Via Francesco Sforza 28 - 20122 MILANO**

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: **protocollo@policlinico.mi.it**

Dati del rappresentante legale: **Dott. Ezio Belleri ***

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Piano d'azione 2021-2023 Center Malattie Rare Scientifico: Prof.ssa Flora Peyvandi Resp.	€ 279.434,10	€ 279.434,10	01.07.2021	30.06.2024
TOTALE		€ 279.434,10	€ 279.434,10		

Milano,

Il Direttore Generale *
(Dott. Ezio Belleri)

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Direttore Generale *
(Dott. Ezio Belleri)

* per conto del Legale Rappresentante Arch. Marco Giachetti - a' sensi Della Deliberazione Consiliare n. 21 del 30.04.2019)

*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



N. 1782 del 10/06/2021 - DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE

OGGETTO: 5 x 1000 ANNO 2019 - ACCETTAZIONE E ATTRIBUZIONE DEL FINANZIAMENTO PER LO SVOLGIMENTO DEL PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO: "PIANO D'AZIONE 2021-2024 CENTER MALATTIE RARE" – RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF.SSA FLORA PEYVANDI

IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del DIRETTORE SCIENTIFICO

PREMESSO che gli Enti della ricerca sanitaria, attraverso il Ministero della Salute, sono destinatari di quote annuali del "5x1000" per il finanziamento ed il sostegno all'attività di ricerca propria dei singoli istituti;

RILEVATO che in data 20.10.2020 la Fondazione ha introitato l'importo di € 279.434,10 pari al finanziamento 5 x 1000 devoluto alla Fondazione IRCCS per anno l'anno 2019 e che il Direttore Scientifico, Prof. Silvano Bosari ha inteso attribuire tale finanziamento al Center Malattie Rare per lo svolgimento del progetto di ricerca dal titolo: "PIANO D'AZIONE 2021-2024 CENTER MALATTIE RARE", individuando, quale Responsabile Scientifico, la Prof.ssa Flora Peyvandi, Direttore della U.O.C. Medicina Generale – Emostasi e Trombosi;

DATO ATTO che il suddetto progetto, della durata di 36 mesi, avrà inizio il giorno 01.07.2021 e terminerà in data 30.06.2024;

CONSIDERATO che, in base alla suddivisione indicativa dei costi indicata dalla Prof.ssa Flora Peyvandi "Allegato A" predisposto dal Ministero della Salute, parte integrante del presente provvedimento, l'importo di € 279.434,10 risulta così ripartito:

VOCI DI SPESA	IMPORTO
1. Personale di ricerca (borsista)	€ 245.000,00
2. Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ 7.000,00
3. Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0,00
4. Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni)	€ 22.000,00
5. Elaborazione dati	€ 0,00
6. Spese amministrative	€ 5.434,10
TOTALE	€ 279.434,10

TENUTO CONTO dell'istruttoria compiuta dalla Sig.ra Silvia Panico, che ne ha attestato la completezza;



PRESO ATTO che il Dott. Massimo Aliberti, Dirigente amministrativo presso la Direzione Scientifica, responsabile del presente procedimento, ne ha dichiarato la regolarità tecnica e la legittimità;

ACQUISITI i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

DECRETA

Per tutti i motivi in premessa indicati:

1. di attribuire il finanziamento 5 x 1000 anno 2019, pari ad € 279.434,10, per lo svolgimento del progetto di ricerca dal titolo: "PIANO D'AZIONE 2021-2024 CENTER MALATTIE RARE", di cui è Responsabile Scientifico la Prof.ssa Flora Peyvandi, Direttore della U.O.C. Medicina Generale - Emostasi e Trombosi, allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;
2. di dare atto che il suddetto progetto, della durata di 36 mesi, avrà decorrenza il giorno 01.07.2021 e terminerà il 30.06.2024;
3. di dare atto che il Direttore dell'U.O.C. Gestione Economico Finanziaria attesta che i costi risultano totalmente coperti dai ricavi generati dal progetto stesso (cod. prog. RC5100019A - conto di ricavo 770310 - cdr/cdc 190R12- SEZ RC - FIN 099000000) e che gli stessi saranno di volta in volta registrati ai relativi conti economici in base alla natura delle spese sostenute nell'anno di effettiva fruizione;
4. di disporre la trasmissione del presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 3-ter del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m. e dell'art. 12, comma 14 della L.R. n. 33/2009, così come modificata dalla L.R. n. 23/2015;
6. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo online dell'Azienda, dando atto che lo stesso è immediatamente esecutivo (art. 17 comma 6, L.R. n. 33/2009 così come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 23/2015);
7. di disporre l'invio del presente decreto alle Unità Operative interessate.

Firmato digitalmente

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Ezio Belleri



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto di spesa **5 per mille ANNO 2019**

Contributo percepito **€ 279.434,10**

In data **20.10.2020**

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

Codice fiscale: **04724150968**

Sede legale: **Via Francesco Sforza 28 - 20122 MILANO**

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: protocollo@policlinico.mi.it

Dati del rappresentante legale: **Dott. Ezio Belleri ***

TITOLO DEL PROGETTO: PIANO D'AZIONE 2021-2024 CENTER MALATTIE RARE

Data di inizio progetto: 01.07.2021	Data di fine progetto: 30.06.2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 279.434,10	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: €..... Quota accantonata, da sostenere per progetti pluriennali (durata massima tre anni): €.....

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		€ 245.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		€ 7.000,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		€ 22.000,00
Elaborazione dati		

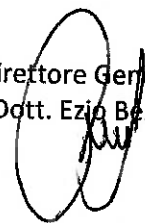
VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Spese amministrative		€ 5.434,10
Altro (indicare quali)		
TOTALE		€ 279.434,10

Milano, 03 Giugno 2021

Il Responsabile del Progetto
Prof.ssa Flora Peyvandi

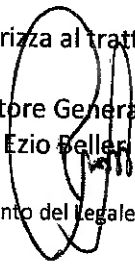


Il Direttore Generale *
Dott. Ezio Belleri



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Direttore Generale*
Dott. Ezio Belleri



* (per conto del Legale Rappresentante Arch. Marco Giachetti - Deliberazione Consiliare n. 21 del 30.4.2019)

Titolo	PIANO D'AZIONE 2021-2023 CENTER MALATTIE RARE
Background e Razionale	<p>Una malattia è definita rara quando si manifesta in meno di 5 persone su 10.000 e può interessare tutti gli organi e gli apparati. Si stima che in regione Lombardia vi siano registrati circa 30.000 soggetti affetti da una malattia rara e assistiti dai Presidi regionali, (Rapporto del Registro Lombardo Malattie Rare –ReLMaR- del 2015), costituendo un problema socio-sanitario importante.</p> <p>Molte malattie rare, proprio a causa della loro rarità e quindi dello scarso interesse che hanno per molto tempo suscitato, mancano ancora di chiare linee guida per quanto riguarda la diagnosi e la terapia; in altri casi vi sono terapie che però non hanno ancora una chiara definizione della loro sicurezza ed efficacia. Dal 2014 vi sono stati notevoli miglioramenti nelle tecnologie per la produzione di nuovi farmaci che coinvolgono i pazienti in diversi studi clinici con risultati eccellenti, tuttavia questo significa anche un incremento dei costi per il sistema sanitario nazionale che avrebbe bisogno di un'analisi più dettagliata e la necessità di nuove linee guida più adeguate.</p>
Descrizione	<p>La Fondazione, che è il principale presidio della Rete Regionale per le Malattie Rare, segue 349 malattie rare grazie al lavoro di 130 specialisti accreditati.</p> <p>Proprio grazie all'esperienza maturata negli anni dal nostro IRCCS in termini di assistenza e di presenza sul territorio, il Center Malattie Rare, con piccoli interventi migliorativi, per lo più di tipo organizzativo, ha la potenzialità per diventare la prima piattaforma in Lombardia, e quindi a livello Nazionale, in grado di sviluppare un approccio integrato alle malattie rare. Inoltre, il significativo numero di associazioni dei pazienti che già collabora con la Fondazione permette di identificare chiaramente quali siano le necessità dei pazienti per partire da questi dati per tracciare linee di ricerca che portino alla definizione della eziopatogenesi delle malattie e quindi alle terapie adeguate.</p> <p>Alla luce della riforma degli IRCCS, le malattie rare potranno ricoprire un'importante area sia dal punto di vista assistenziale che della ricerca, per tutta la Fondazione.</p>
Parole Chiave	Malattie rare, linee guida, pazienti, associazioni, accreditamento, telemedicina, clinical trial
Attività previste	<p>L'obiettivo principale è la creazione di un modello organizzativo standard per la diagnosi e la cura dei pazienti con malattia rara che preveda il coinvolgimento di esperti sia in area assistenziale che della ricerca tenendo conto che quest'ultima dovrà essere condotta sia in ambito diagnostico che terapeutico.</p> <p>Per l'ottenimento di questo risultato sarà necessario coinvolgere in un consorzio, oltre alla Fondazione, anche Regione Lombardia, l'Università e il Ministero della Salute, in modo che ognuno per le proprie competenze possa garantire la copertura sia degli aspetti assistenziali che di ricerca.</p> <p>Da un punto di vista pratico, per la riorganizzazione della rete interna dedicata alle malattie rare, si ritiene innanzitutto opportuno procedere a una reale mappatura delle aree di expertise presenti in Fondazione e rivolte sia ai pazienti adulti che pediatrici. Competenze e possibilità di ogni gruppo possono essere valutate mediante la verifica della presenza dei requisiti necessari nelle seguenti aree:</p> <p>LABORATORIO: idonea dotazione di strutture, metodiche e macchinari per la diagnosi (biochimica e genetico-molecolare) e servizi complementari;</p> <p>BIOBANCAGGIO: disponibilità di strumentazione idonea alla conservazione di campioni biologici di diversa natura (plasma, sangue, tessuti, cellule)</p> <p>AMBULATORI MULTIDISCIPLINARI: applicazioni di percorsi diagnostici terapeutici per il monitoraggio, riabilitazione e servizio domiciliare, piani terapeutici <i>ad hoc</i> per ogni malattia rara che coprano sia gli eventi acuti che la gestione del follow-up del paziente;</p> <p>ATTIVITA' ASSISTENZIALE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servizio diagnostico della genetica medica per l'effettuazione di counselling genetico (prevenzione) e la diagnosi;

- adeguata gestione della transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
- gestione del paziente anziano con comorbidità (diabete, ipertensione, cardiopatie, malattie respiratorie, ecc);

DISPONIBILITA' DI OSPEDALIZZAZIONE E PER INTERVENTI CHIRURGICI

ATTIVITA' DI RICERCA:

- definizione della eziopatogenesi delle malattie rare tramite next generation sequencing, pathway discovering, clonaggio di geni mutati, produzione di proteine e ricombinanti, caratterizzazione delle proteine mutate
- conduzione di clinical trial per la valutazione di farmaci nuovi, cell therapy e gene therapy;

ATTIVITA' PROPOSTE:

Revisione e riorganizzazione dello sportello malattie rare

Lo Sportello Malattie Rare nasce nel 2009 dalla collaborazione tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Genetica Medica e Dipartimento della Salute della Donna, del Bambino e del Neonato), il Forum della Solidarietà Onlus e il Dipartimento ASSI (Attività Socio-sanitarie Integrate) ed è stato finanziato nei primi anni dalla Regione Lombardia- Assessorato alla Famiglia e Solidarietà Sociale. L'idea fondante di questo servizio era di ampliare l'offerta alle persone con malattia rara che, al termine del percorso diagnostico-assistenziale a cura degli Specialisti dell'Ospedale, si trovano soli nell'affrontare i propri bisogni psico-sociali. Oltre agli assistiti, lo sportello ha cercato di dare risposte anche alle loro famiglie nonché a tutti gli operatori e i soggetti che a vario titolo sono coinvolti nell'approccio integrato e globale della presa in carico della persona malata presso l'Ospedale del Policlinico. La metodologia di servizio prevede dopo un primo contatto, di persona, ma per lo più via email o via telefono, l'orientamento dell'utente e il contatto con gli Specialisti e/o le Unità Operative di competenza della relativa Malattia Rara della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e, quando necessario, della Regione Lombardia.

Dopo questa fase Amministrativa si procede alla valutazione per la programmazione di colloqui di supporto psicologico o sociale a medio, breve e lungo termine rivolti a singoli, coppie, famiglie e/o altre persone del contesto di vita della persona con malattia Rara (caregiver), quando necessario. La possibilità di dare un supporto alle richieste per le tutele sociali (invalidità, aggravamento, permessi 194, inserimento scolastico, inserimento in ambito lavorativo) contribuisce ad avere un supporto completo per il paziente e per la sua famiglia.

Questi servizi sono sempre stati forniti tramite tre figure: un amministrativo, uno psicologo clinico, un assistente sociale. operatori (amministrativo, psicologo, assistente sociale) allo scopo di:

- definire i bisogni del paziente e della famiglia dopo la diagnosi di malattia;
- contribuire ad aumentare il senso di consapevolezza del paziente e della famiglia nell'accettare e affrontare le conseguenze che la malattia comporta e nella capacità di prendere decisioni avendo informazioni chiare e valide;
- facilitare la capacità di utilizzo della struttura sanitaria e quindi l'adesione al percorso di cura;
- rafforzare le reti di protezione (piani personalizzati di intervento dal centro specialistico al territorio; Associazioni; colloqui di follow up).

Questo grosso sforzo di attività e offerta sanitaria rappresenta un punto di riferimento per tutti questi pazienti che sarebbero altrimenti privi di sostegno e in cerca di aiuto per trovare risposte rapide e concrete alle loro domande ed eventualmente l'invio ai centri di riferimento interni, nel modo più appropriato possibile.

Tuttavia nell'ultimo anno a causa della mancanza di personale e per l'emergenza COVID, questo servizio si è interrotto nella sua forma originale ed è stato seguito dal

gruppo di Genetica Medica che ha costantemente monitorato le richieste che arrivavano all'indirizzo di posta elettronica.

Obiettivi

1. Riattivare accordo con il Forum della Solidarietà (è un'associazione di volontariato che persegue il fine della solidarietà umana, fortemente impegnata nelle aree di intervento sociale, socio-assistenziale e socio-sanitario per la tutela delle fragilità con particolare riguardo alle problematiche dei malati rari e delle persone con disabilità in generale - <http://www.forumdellasolidarieta.it/>)?
2. Identificare tre figure professionali: amministrativo, psicologo, assistente sociale

Collaborazione con le associazioni per individuare le esigenze dei pazienti

A oggi, presso la Fondazione, sono registrate più di 60 associazioni di pazienti che, tramite i loro volontari, collaborano con gli specialisti delle singole unità operative per realizzare opere a sostegno di anziani, malati gravi e bambini, anche affetti da malattie rare. Al momento è in corso la revisione delle associazioni attive.

Questa collaborazione dovrà essere estesa in modo da coinvolgere le associazioni anche nei processi decisionali che li vedono in prima linea, per esempio nella stesura dei piani diagnostici terapeutici assistenziali e nei processi di accreditamento. In tal modo si potrà dare il giusto risalto ai bisogni dei pazienti che sono alla base di un corretto funzionamento del percorso.

Obiettivi

1. Incontri semestrali con le associazioni e gli specialisti di riferimento

Produzione linee guida/PDTA/transizione dall'età pediatrica all'adulto

Negli ultimi anni, la maggiore disponibilità di farmaci efficaci e standard di vita migliori hanno contribuito all'invecchiamento della popolazione che da 461 milioni di persone di età superiore ai 65 anni nel 2009 potrebbero arrivare a 2 miliardi entro il 2050, a livello globale, ma in particolar modo nei paesi occidentali. Naturalmente questo è vero anche per le persone affette da malattie rare, che in precedenza avevano una minor aspettativa di vita dovuta a trattamenti inadeguati, mentre a oggi i progressi nella gestione della loro malattia hanno contribuito a rendere migliore. Questo significa che in queste popolazioni, oltre alla gestione delle complicanze specifiche della malattia rara, che inaspriscono con l'età, bisogna occuparsi di tutte le multimorbidità tipiche della terza età quali malattie cardiovascolari, diabete, cancro e osteoporosi.

Per questi motivi, dovremmo cambiare il nostro modo di vedere e seguire le malattie rare, il cui studio è una delle peculiarità più forti della nostra Fondazione. Sebbene di primo acchito possano sembrare estremamente eterogenee, le malattie rare sono appunto accumulate dalla loro rarità e dalla necessità di fornire al paziente che ne è affetto un team multispecialistico in grado di diagnosticare velocemente la malattia e di intervenire nella cura delle comorbidità, tenendo anche conto dell'età del paziente. Presso la Fondazione opera già una fitta rete di specialisti che possono, su richiesta dei colleghi che seguono le malattie rare, fornire la loro consulenza specifica). Tuttavia questo deve poter avvenire in modo ordinato e organizzato per permettere un'adeguata registrazione degli interventi specialistici con la minor perdita di tempo possibile. Per permettere ad ogni unità di essere sempre aggiornata in merito all'offerta del servizio, è necessario che si doti di protocolli e procedure adeguate.

La stesura di PDTA descrive gli obiettivi, i ruoli e le attività necessarie per una gestione ottimale di tali malattie, affinché tutte le figure coinvolte nell'adozione del percorso siano più consapevoli del processo di assistenza complessivo che ha come scopo il benessere e la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Al momento, in Fondazione sono attivi 25 PDTA (il Policlinico è capofila in 3 di essi) e molti sono in revisione. Quelli attualmente attivi sono:

- Sindrome del nevo basocellulare

- Melanoma cutaneo familiare e/o multiplo
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (forma primitiva)
- Malattia di Gaucher
- Sindrome da microdelezione del cromosoma 22
- Atrofia ottica di Leber
- Sindrome della persona rigida
- Sindromi miasteniche congenite e disimmuni
- Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica
- Sclerosi cutanea diffusa ad alta gravità clinica
- Sclerosi sistemica progressiva
- Sindrome di Beckwith-Wiedemann
- Sindrome di Kabuki
- Malattia di Lyme
- Sindrome di Lennox Gastaut
- Malattia di Erdheim-Chester
- Glomerulopatie primitive
- Atrofia multisistemica
- Malattia di Leigh
- Neurofibromatosi tipo 2
- Neuropatia motoria multifocale
- Malattia Moyamoya
- Malformazione cavernosa cerebrale ereditaria
- Cistinosi
- Sindrome di Rubinstein-Taybi

Inoltre, nell'ambito delle malattie rare, che a causa della loro rarità sono spesso mancanti di indicazioni pratiche per la gestione del paziente, la produzione di linee guida, quando possibile, è una preziosa fonte di informazioni sia per la gestione interna alla Fondazione, ma anche a scopo pubblicitario.

Obiettivi

1. Identificare le patologie per le quali vi siano già a disposizione coorti di pazienti numerose che possano indicare capacità gestionali di eccellenza
2. Verificare per quali delle 349 malattie rare sia necessario stilare PDTA
3. Verificare per quali malattie sono disponibili linee guida nazionali ed internazionali

Attività per la transizione dall'età pediatrica all'età adulta

Il passaggio dall'età pediatrica all'adulta, consiste in una profonda modificazione culturale e sociale, ma, nel caso di un paziente anche clinica. Si passa da un paziente neonato/bambino, completamente dipendente da altre figure, all'adolescente e all'adulto indipendente. In questa fase i pazienti cambiano le necessità personali e quindi diventa necessario ricevere anche le cure mediche adatte all'età. Vi sono anche diversi problemi legati alla necessità di individuare tra i medici degli adulti specialisti competenti, idonei alla presa in carico di un giovane paziente con malattia cronica, non sempre autonomo nella gestione della sua patologia, in grado di evitare la perdita del paziente al follow up e l'aumento di complicanze. A questo si aggiunge un recente fenomeno che non può essere ignorato: la maggiore disponibilità di farmaci efficaci e standard di vita migliori hanno contribuito all'invecchiamento della popolazione che da 461 milioni di persone di età superiore ai 65 anni nel 2009 potrebbero arrivare a 2 miliardi entro il 2050, a livello globale, ma in particolar modo nei paesi occidentali. Naturalmente questo è vero anche per le persone affette da malattie rare, che in precedenza avevano una minor aspettativa di vita dovuta a trattamenti inadeguati, mentre a oggi i progressi nella gestione della loro malattia hanno contribuito a rendere migliore. Questo significa che in queste popolazioni, oltre alla gestione delle complicanze specifiche della malattia rara, che inaspriscono

con l'età, bisogna occuparsi di tutte le multimorbidità tipiche della terza età quali malattie cardiovascolari, diabete, cancro e osteoporosi oltre alla possibilità di dover organizzare cure domiciliari.

Quindi, i livelli di intervento sono diversi: necessità cliniche derivanti dalla malattia, salute generale del paziente che tenga in considerazione il passaggio dall'età pediatrica all'adulta (rapporti interpersonali, prevenzione, contraccezione, uso di sostanze) e dall'adulta alla terza età, educazione. Tutti questi passaggi hanno risvolti pratici di non poco conto sia per il paziente che per i genitori. Il primo si troverà a dover affrontare nuovi problemi a cui far fronte personalmente, i secondi potrebbero sentirsi esclusi dalla gestione della salute del proprio figlio. In entrambi i casi, alle comuni pratiche cliniche, è possibile che si debba associare anche un supporto psicologico.

Obiettivi

1. Verificare per quali malattie rare vi sia la necessità di intraprendere un percorso di transizione
2. Verificare per quali di queste siano disponibili linee guida e pianificare quali dovranno essere le nuove linee guida

Clinical trial (in collaborazione con la Direzione Scientifica - U.O.S. Clinical Trial Center)

La naturale conseguenza di una buona ricerca clinica e di base è la sperimentazione clinica che consente di verificare se una cura abbia effetto e soprattutto se è sicura. Grazie anche al recente sviluppo dell'Unità dedicata ai Clinical Trial, una sinergia tra le due unità è la sede naturale per convogliare l'interesse dei pazienti che desiderano volontariamente partecipare alla sperimentazione particolarmente per terapie cellulari e molecolari. Attualmente, nella nostra Fondazione sono attivi numerosi studi clinici focalizzati sulle malattie rare (dalla fase I alla fase IV).

Obiettivi

1. Creare una tabella dei clinical trial in corso per ogni area di malattia
2. Verificare esistenza eventuali problemi procedurali

Ricerca al passo con l'evoluzione tecnologica

L'accesso a pazienti con malattie rare fornisce alla nostra Fondazione una grande ricchezza sia in termini di dati clinici sia di campioni biologici che permettono la spontanea creazione di studi di coorte prospettici a fini eziopatologici e terapeutici.

In questo ambito il ruolo del laboratorio di ricerca è determinante per diversi aspetti: miglioramento della capacità diagnostica, comprensione dei modelli eziopatogenetici che portano all'insorgenza della malattia, nella valutazione delle conseguenze "funzionali" e nella messa a punto di test specifici.

Parliamo quindi sia di ricerca di base-traslazionale, e ci riferiamo ad esempio allo studio delle mutazioni geniche e dei meccanismi molecolari associati alla malattia, ma anche di ricerca clinica che, attraverso la messa a punto e l'esecuzione di nuove metodologie di analisi, affianca il medico nella gestione del paziente e nel monitoraggio della malattia.

Entrambi questi aspetti della ricerca sono fondamentali per perseguire gli obiettivi primari che, soprattutto nel campo delle malattie rare, sono rappresentati dalla prevenzione e dalla terapia.

Grazie anche ai nuovi laboratori di ricerca è possibile ipotizzare l'esistenza di uno spazio dove integrare questi due aspetti e nel quale investire in nuove tecnologie in modo da essere sempre all'avanguardia in ambito diagnostico e terapeutico.

Al momento presso questi laboratori è possibile compiere studi volti all'individuazione di nuovi fattori di rischio genetici coinvolti nell'eziologia di complicanze multifattoriali a componente ereditaria parzialmente sconosciuta legate al trattamento terapeutico di pazienti con malattie ad eredità mendeliana. In questi

spazi è inoltre possibile effettuare studi in silico ed ex-vivo, anche mediante tecniche di biologia cellulare, volti ad identificare i meccanismi molecolari responsabili di tali complicanze e a chiarire il ruolo causale di tali fattori di rischio genetici. In particolare, poiché tali complicanze consistono nello sviluppo di anticorpi neutralizzanti, in questi spazi è possibile effettuare studi relativi all'alterata risposta del sistema immunitario con valutazione della risposta umorale e cellulare (B e T cells). Questi spazi e la collaborazione con i ricercatori della nostra Fondazione che operano all'interno della palazzina Invernizzi, permetteranno di svolgere anche le più avanzate ricerche a sostegno della terapia cellulare e genetica così come su CAR-B e T cells, come l'uso di terapie CAR-T e di terapia genetica mediante l'uso di vettori virale ed inoltre includendo anche le tecniche di editing genomico, tra cui la nota CRISPR- Cas9. E' auspicabile inoltre, che si possano facilitare percorsi per ospitare ricercatori di fama internazionale che portino nuovo know-how ai nostri giovani ricercatori.

Obiettivi

1. Verificare quali gruppi possono unire gli sforzi per condividere know-how e strumentazione all'avanguardia
2. Rafforzare l'area di ricerca genetica con figure bioinformatiche per l'analisi dei dati derivanti dall'utilizzo di metodiche ad elevata produttività

Biobancaggio per materiale biologico

La corretta raccolta di un campione biologico, sia esso a scopi diagnostici o di ricerca, necessita di essere gestita in modo sistematico che preveda, dopo il prelievo e la raccolta del consenso informato ad esso legato, il suo stoccaggio e la sua distribuzione insieme alle informazioni associate e infine la corretta conservazione in ambienti controllati alle temperature adeguate alla tipologia di materiale da conservare.

Il principale obiettivo deve quindi essere di dotarsi di procedure operative validate e supportate da Linee Guida Internazionali in tutte le fasi del percorso di biobancaggio. L'emergenza COVID ha messo in risalto quanto sia importante la pronta disponibilità dei campioni biologici, ma soprattutto che siano a disposizione di diversi specialisti, i quali, ognuno per la sua competenza, può contribuire a comprendere i meccanismi di una patologia fino ad allora mai trattata. E' quindi fondamentale che vi sia un database della Fondazione che permetta velocemente, a ogni ricercatore della Fondazione, di reperire informazioni esaustive e complete circa l'eventuale disponibilità di campioni a scopi di ricerca che potranno così coinvolgere in modo trasversale diverse unità.

Obiettivi

1. Identificare sede e creare/distribuire procedure

Accreditamento con modelli dinamici

Il continuo evolversi dell'offerta terapeutica e di moderni metodi di diagnosi, porta le strutture e i centri che si occupano di malattie rare alla necessità di adottare sistemi di formazione e aggiornamenti continui. Questo processo consente di garantire ai pazienti servizi di diagnosi e cura con elevati standard, nonché il continuo monitoraggio delle strutture eroganti mediante un processo di valutazione indipendente (auditing) che assicuri l'implementazione di adeguati livelli di qualità.

Modelli disponibili:

I modelli correntemente usati per rispondere a quest'esigenza sono due:

- Centro di cura comprensivo (CCC), dove siano disponibili tutte le tecnologie e le competenze necessarie
- Hub & Spoke, dove si troveranno prestazioni più complesse presso il centro Hub (assistenza multispecialistica) o conoscenze tecnologiche con attività di routine gestite da punti di intervento sul territorio tramite i centri Spoke. Quest'ultimo modello sembrerebbe il più appropriato per strutturare una rete regionale tra i

Centri di Alta specializzazione (Hub), in cui sia presente il know-how necessario ad assicurare l'intero percorso diagnostico – terapeutico – assistenziale del paziente, allo scopo di assicurare una risposta completa, appropriata ed omogenea coerenti con le evidenze scientifiche più aggiornate e i centri Spoke che offrono in proprio almeno una parte del Percorso di diagnosi e cura e si raccordano in modo strutturato con l'Hub per assicurare ai pazienti l'attività che richiede più elevata specializzazione o un'organizzazione centralizzata, anche al fine di assicurare una più ampia e diffusa copertura dei servizi diagnostico – terapeutici sul territorio regionale. Il network di centri alla base del funzionamento corretto del modello Hub & Spoke potrebbe essere anche propedeutico allo sviluppo delle Telemedicina.

Obiettivi

1. Verifica per ogni malattia rara in quali casi la Fondazione possa ricoprire il ruolo di Hub o di Spoke
2. Programmare auditing in collaborazione con Regione Lombardia e società scientifiche nazionali e internazionali

Telemedicina (in collaborazione con la dott.ssa Giulia Franceschi, direttore UOC Gestione Operativa, Marketing e Libera Professione)

L'impatto della pandemia di COVID19 ha indotto i diversi centri che si occupano di malattie rare a ripensare alla propria organizzazione per ridurre l'esposizione dei pazienti al virus adottando sistemi di contingentamento degli spazi e alla programmazione delle visite. Tuttavia, queste misure, soprattutto durante la prima ondata di infezioni, hanno ridotto la disponibilità di posti per le visite, quindi si è fatto ricorso anche a sistemi telematici di visita e consulto, tramite l'uso di telefono, email e videochiamate. In tempi più recenti si è fatto ricorso a una telemedicina più strutturata e organizzata, in modo da riuscire a tener traccia delle visite e assicurare la privacy del paziente. Le difficoltà sono ancora molte, per esempio i tempi della burocrazia per registrare le visite in telemedicina o l'obsolescenza dei sistemi informatici. Inoltre, si è notato che il paziente soffre molto questo modo di condurre le proprie visite. Ne futuro, sarà quindi necessario trovare un equilibrio tra le visite a distanza e il confronto in presenza che possa essere sia utile ai fini del distanziamento, ma anche di soddisfazione per il paziente.

Obiettivi

1. Identificazione delle attività che si possono svolgere esclusivamente in telemedicina
2. Implementazione e sburocratizzazione dei processi di telemedicina
3. Modernizzazione delle macchine e accessori
4. Procedura per acquisire un equilibrio tra le visite in presenza e la telemedicina

Partecipazione a Reti e ERN per aumentare la collaborazione a livello Europeo

Le reti di riferimento europee (ERN) sono reti virtuali che coinvolgono professionisti sanitari in tutta Europa. Il loro compito è favorire la discussione sulle malattie rare che richiedono cure altamente specializzate e conoscenze e risorse concentrate, mettendo in sinergia team di specialisti e tecnologie avanzate.

La nostra Fondazione è l'ospedale italiano con il maggior numero di European Reference Network (ERN):

- EUROBLOOD
- EURO NMD – malattie neuromuscolari rare (NMD)
- Skin
- ReCONNET
- ITHACA
- eUROGEN
- BOND

- ERKNET

Questa partecipazione permette alla Fondazione d'essere un punto di riferimento scientifico ai massimi livelli europei per malattie rare ematologiche oncologiche e non oncologiche, neuromuscolari, della pelle, del tessuto connettivo e muscolo-scheletrico, urogenitali, renali e ossee, nonché per le malformazioni congenite rare e disabilità intellettiva rara. Nella pratica questo vuol dire che siamo già dotati di team di specialisti che potrebbero trovare un tetto comune nel Center Malattie Rare che potrebbe realmente rappresentare un nuovo centro di eccellenza non solo per la diagnosi e la cura, ma anche per un più moderno sistema organizzativo per la gestione del paziente con malattia rara. La strutturazione di un gruppo trasversale potrà permettere di partecipare, come già fatto recentemente, a bandi per progetti che interessino più malattie rare e il loro impatto sul tessuto economico e sociale del territorio.

Sulla base dei gruppi parte di ERN si può ipotizzare la creazione di un network regionale che comprenda le diverse realtà di eccellenza di diversi centri lombardi.

Obiettivi

1. Rafforzare già ERN già presenti creando un gruppo di lavoro trasversale che segua coorti di pazienti ben definite per quanto riguarda numero di pazienti, metodiche adottate per la diagnosi e disponibilità tecnologiche
2. Aumentare il numero di ERN rappresentati all'interno della Fondazione
3. Verificare quali siano i modelli europei a disposizione per la gestione di linee guida, percorsi diagnostici terapeutici e integrarli nelle attività svolte in Fondazione.

Collaborazione con aziende farmaceutiche per costante aggiornamento tecnologia e terapia

Nel 2014 con l'arrivo sul mercato di nuove classi di farmaci come quelli per la terapia con anticorpi monoclonali o bispecifici, proteine di fusione, prodotti con emivita allungata, è cambiata la qualità della vita dei pazienti con malattia rara. Queste nuove terapie sembrano infatti offrire una maggiore efficacia e una ridotta necessità di recarsi presso un ambulatorio per la loro somministrazione, a fronte tuttavia di un costo economico maggiore. Entrambe queste caratteristiche sono molto importanti per un ospedale pubblico come il nostro che è un presidio di riferimento per numerose malattie rare. Infatti, presso la Fondazione sono presenti svariate coorti di pazienti rari, in alcuni casi anche numericamente consistenti, che potrebbero essere di grande impatto per lo studio di efficacia delle nuove terapie i cui risultati potrebbero fornire informazioni utili alla sanità pubblica (raccolta degli effetti collaterali, eventuale riduzione dell'ospedalizzazione o dei giorni di lavoro/studio persi, gestione della terapia domiciliare, ecc). Perché studi del genere possano funzionare, però, è necessario il coinvolgimento diretto delle diverse parti interessate: specialisti esperti di malattie rare e pazienti formati, ma anche aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo settore per sostenerne gli studi solitamente molto lunghi e dispendiosi.

Obiettivi

1. Identificare aziende farmaceutiche che producano farmaci specifici per ogni macro-area di malattia rara
2. Programmare incontri specifici per presentare il center malattie rare
3. Coinvolgere le aziende nei consorzi creati tra la Fondazione, l'Università e la Regione Lombardia

Localizzazione del Center

Si sottolinea che il center malattie rare avrebbe bisogno di una sede specifica che lo ospiti per integrare tutte le attività previste. Più specificamente, la possibilità di riunire in un unico luogo professionisti di diverse specialità renderebbe più semplice

	la gestione dei pazienti con malattia rara presi in carico dall'ospedale e che necessitano di piani assistenziali multispecialistici. Inoltre, in un luogo ben definito si potrebbe prevedere l'interazione tra il personale dello sportello e i volontari delle associazioni dei pazienti che già collaborano con la Fondazione.
Risultati e prodotti conseguiti	
Altre Strutture dell'Istituto coinvolte	Tutte le unità della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico che si occupino di malattie rare
Altri Enti coinvolti	"Centro di Ricerche Cliniche per le malattie rare Aldo e Cele Daccò" dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", con sede a Ranica (BG). Tale Centro è il Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare che ha il compito di raccogliere i dati relativi alle malattie rare di tutti i centri malattie rare sul territorio lombardo relativamente a schede paziente raccolte e piani terapeutici emessi per gli stessi pazienti. Inoltre possiede un servizio informativo rivolto a pazienti, familiari e operatori sanitari con lo scopo di fornire notizie aggiornate in merito alle malattie rare e alla normativa vigente.