

L'evoluzione della ricerca clinica verso modelli di open network e data driven. Il caso FROM



**L'evoluzione della ricerca
clinica verso modelli
di open network e data
driven. Il caso FROM**

Novembre 2022

Indice

Prefazione	4
01 Storia e attività della Fondazione FROM	8
1.1 La missione di FROM e gli ambiti di attività	9
1.2 Le principali tappe del percorso di FROM	14
02 Il modello di organizzazione e funzionamento di FROM: una rete sostenibile e data-driven	24
2.1 L'attuale modello organizzativo di FROM	25
03 Le attività di ricerca di FROM. Numeri chiave e prospettive future.	36
3.1 Gli ambiti fondamentali della ricerca scientifica di FROM nei primi 10 anni di attività	37
3.2 Le attività di ricerca dal 2020 ad oggi e l'impegno di FROM nella lotta al COVID-19	42

Prefazione

Sono Presidente di FROM, la Fondazione di Ricerca dell'Ospedale di Bergamo, dal 10 aprile 2019 e il primo atto della mia Presidenza è stato quello di propiziare e aprire un convegno che si è svolto presso l'Ospedale Papa Giovanni su "Le sfide dell'innovazione tecnologica nella sanità". Una partenza importante e simbolica perché sono un convinto sostenitore della ricerca e dell'innovazione come leve strategiche di sviluppo e progresso. Credo siano l'unica via possibile per il continuo miglioramento della nostra qualità di vita che, a ben guardare, è la missione più alta di FROM.

Ma cos'è l'innovazione? È l'atto, l'opera di innovare, cioè di introdurre nuovi sistemi, nuovi ordinamenti, nuovi metodi di produzione. In senso concreto, ogni novità, mutamento o trasformazione che modifichi radicalmente, o provochi comunque una efficace modernizzazione in un ordinamento politico o sociale, in un metodo di produzione, in una tecnica. Quindi l'innovazione è un modo di pensare e di agire, perciò la si può trovare anche in nuovi modelli organizzativi.

FROM è quella "innovazione" che non è soltanto legata alla tecnologia. Nel corso della sua evoluzione ha infatti saputo sintetizzare quattro temi al suo interno, ovvero organizzazione, qualità dei processi, integrazione con l'Ospedale e competitività, costituendo in tal modo un modello fortemente innovativo.

Oggi per generare innovazione bisogna creare un ecosistema: occorrono norme semplici e di facile applicazione, percorsi di formazione per gli attori coinvolti, rapporti sinergici con altre discipline come ingegneria, informatica, fisica ed economia. Aspetti questi che sono di rilevanza trasversale, che non riguardano certamente solo il mondo della medicina e della biologia, che rappresentano una nuova mentalità e un nuovo modo di apprezzare la ricerca.

FROM nel corso della sua evoluzione, e in particolare nel corso dell'ultimo biennio, ha fatto propria questa mentalità sia inserendo nel proprio organico competenze ingegneristiche e informatiche sia interfacciandosi con professionisti esterni per essere in grado di rispondere con rigore e competenza alle sfide sempre più complesse della ricerca e facendo della continua formazione del suo personale una delle sue linee strategiche di sviluppo per il futuro.

I risultati ottenuti grazie al percorso intrapreso sono riassunti nel primo Bilancio sociale presentato a luglio 2022 dopo che FROM è diventata “ente del Terzo Settore”.

Il paper redatto in collaborazione con The European House - Ambrosetti è uno strumento prezioso per conoscere e meglio comprendere l’ecosistema della ricerca italiano oltre che utile per farsi un’idea solida, basata anche sui dati, del ruolo che FROM gioca nella partita della conoscenza, della ricerca e dell’innovazione nel nostro Paese.

FROM, grazie al percorso fatto fino ad oggi e in considerazione di quelle che sono le sue linee strategiche di sviluppo, rappresenta a pieno titolo una realtà interessante nel panorama nazionale e forse anche un modello replicabile.

Alberto Bombassei

Presidente, FROM Fondazione Ricerca Ospedale di Bergamo – ETS;
Presidente emerito, Brembo;
Presidente, Kilometro Rosso

DI

**Storia e attività
della Fondazione FROM**

La missione di FROM e gli ambiti di attività

FROM – Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo, nasce nel 2008 per iniziativa dell'allora Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo con lo scopo di valorizzare, ottimizzare ed estendere le potenzialità della ricerca a tutti i settori dell'Ospedale con particolare riferimento alle attività di ricerca scientifica di particolare interesse sociale previste dall'art. 2 del D.P.R. 20/3/2003 n. 135.

La mission della Fondazione si riassume in tre punti fondamentali:

1. Elaborare e promuovere programmi di ricerca clinica dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII;
2. Gestire programmi di formazione per la ricerca professionale rivolta a tutti gli operatori;
3. Acquisire risorse umane e finanziarie per l'attuazione delle finalità istituzionali.

Per perseguire questi obiettivi, FROM si è dotata nel tempo di alcuni asset di innovazione e di garanzia di qualità che l'hanno resa un eccellente esempio di Open Innovation nell'ambito della ricerca clinica. Ha infatti creato un assetto organizzativo in grado di integrare figure trasversali, come data manager ed esperti informatici, all'interno del contesto medico-sanitario, stabilizzandoli attraverso contratti tripartiti¹; ha rafforzato l'integrazione con l'Ospedale, tratto distintivo di assoluto valore fin dalla sua nascita; è intervenuta sulla qualità dei processi, in ottemperanza alla determina AIFA del 2015; si è dotata di un sistema di gestione dei costi della ricerca che l'ha resa un vero e proprio esempio di modello di sostenibilità finanziaria.

Questi elementi costitutivi della Fondazione, che hanno segnato il suo sviluppo e la sua evoluzione dal 2008 ad oggi, sono stati ulteriormente rafforzati dall'esperienza del COVID-19. La pandemia, infatti, ha rappresentato non solo una crisi senza precedenti per il Paese e per il mondo intero, ma anche una opportunità come spinta propulsiva all'innovazione e all'attività di ricerca, su cui FROM affonda le sue radici. L'Italia è stata duramente colpita dalla pandemia da COVID-19 e, in particolare, la provincia di Bergamo ha affrontato una crisi sanitaria senza

¹ I contratti tripartiti sono contratti sottoscritti tra FROM, Ospedale di Bergamo e sponsor industriali degli studi clinici. Si rimanda alle pagine successive per ulteriori approfondimenti.

precedenti, con impatti molto significativi sull'aspettativa di vita dei suoi cittadini, che nel 2020 è tornata ai livelli dell'anno 2000, pari a 78,8 anni, la più bassa aspettativa tra tutte le province lombarde. Bergamo è stata anche la provincia con il maggior eccesso di mortalità nella Regione, con il 60,6% di decessi in più nel 2020 rispetto alla media 2015-2019. Proprio in questo contesto di enorme sforzo dei sistemi sanitari è riemersa l'importanza degli investimenti sulla sanità, sulla ricerca scientifica e sulla necessità di modelli di Open Innovation per favorire sistemi di collaborazione sia nell'ambito della ricerca scientifica che dell'innovazione per la tutela della salute come bene comune globale.

Lo ha dimostrato, ad esempio, l'esperienza di sviluppo dei vaccini contro il virus: a soli 10 mesi dallo scoppio dell'emergenza pandemica, grazie alla ricerca scientifica degli ultimi anni l'Europa ha autorizzato il primo vaccino somministrato in tempi record. Un risultato incredibile per la ricerca scientifica, visto che i tempi di sviluppo di un vaccino richiedono mediamente 10-15 anni, e che si deve soprattutto ad una solida base di ricerca in ambiti come quello del sequenziamento genetico e dello sviluppo di tecnologie capaci di generare vaccini da genomi di patogeni infettivi, che si sono rivelati essenziali per non soccombere di fronte alla pandemia.

La pandemia da COVID-19 ha rappresentato, dunque, un punto di svolta fondamentale per aumentare la consapevolezza dei Paesi e dei cittadini sull'importanza della ricerca scientifica – e, in particolare, della ricerca di base – non solo in quanto rilevante per il progresso scientifico in sé, ma come elemento essenziale per il benessere socio-economico di un Paese. La ricerca di base rappresenta infatti il tassello di partenza più importante per ampliare le conoscenze scientifiche e tecniche: seppur non vi siano immediati risvolti industriali o commerciali, essa concorre alla crescita e alla competitività del Paese e incide sia sul progresso materiale che sulla qualità della vita delle persone.

Proprio in un settore come quello delle Scienze della Vita, le attività di ricerca scientifica e di ricerca clinica realizzate all'interno di strutture ospedaliere o in diretta collaborazione con esse hanno un grande impatto sulla qualità dell'assistenza ai pazienti e sulla formazione del personale medico, oltre che sul progresso scientifico. Proprio la consapevolezza di questi grandi benefici e il suo peculiare posizionamento all'interno di un contesto ospedaliero d'eccellenza rendono FROM – Fondazione per la Ricerca dell'Ospedale di Bergamo un modello di riferimento con importanti potenzialità per tutto l'ecosistema nazionale delle Scienze della Vita.

La storia e l'evoluzione organizzativa dalla sua creazione ad oggi, rappresentano, un unicum nel contesto nazionale. A ciò si aggiunge la forte sinergia con l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo che consente a FROM di inserirsi in un contesto di grande prestigio per il panorama medico-scientifico italiano.

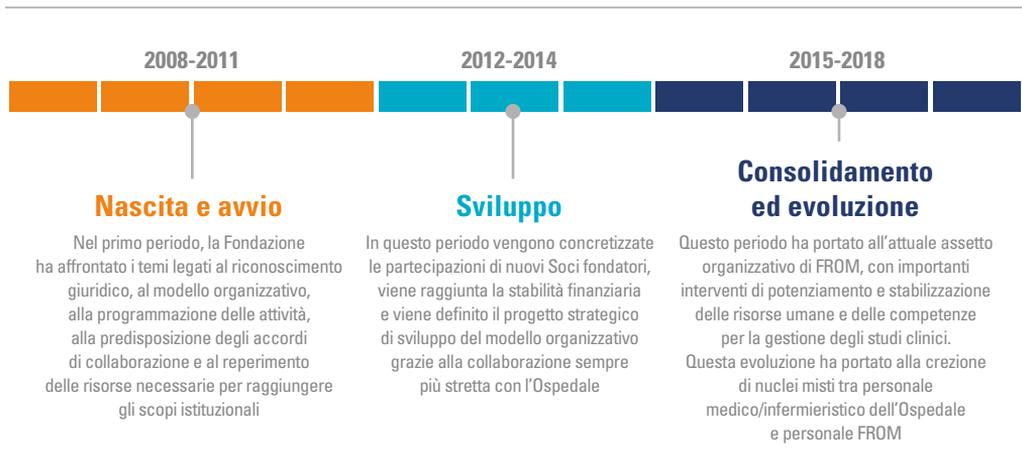
Gli obiettivi istituzionali sono sempre rimasti al centro delle attività di FROM che, nel corso di un decennio dalla sua fondazione ad oggi, è stata protagonista di un'importante evoluzione organizzativa riassumibile in 3 fasi fondamentali, inquadrate nei seguenti periodi storici di riferimento:

Figura 1 |

Le principali tappe del percorso di evoluzione di FROM dalla fondazione ad oggi.

Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

- a) **Nascita e avvio.** La fase di costituzione della Fondazione dal 2008 al 2011;
- b) **Sviluppo.** La fase di inizio delle sperimentazioni cliniche tra il 2012 e il 2014;
- c) **Consolidamento ed evoluzione.** La fase di trasformazione tra il 2015 e il 2018.



L'eccellenza dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo

Uno dei tratti distintivi dell'attività di FROM è il legame con le attività dell'Ospedale di Bergamo, che ha consentito di sviluppare le attività di ricerca della Fondazione all'interno di un contesto di primaria importanza a livello nazionale, contribuendo allo sviluppo di best practice e all'integrazione della ricerca con l'attività clinica.

L'Ospedale Papa Giovanni XXIII è infatti tra i più grandi ospedali italiani e ospita tutte le specialità cliniche e chirurgiche. Tra i numeri chiave dell'Ospedale si annoverano:

- 1.024 posti letto ordinari, di cui 88 di area critica;
- 7 torri con degenze e ambulatori;
- 320mila metri quadrati complessivi di grandezza, di cui 11mila mq dedicati alla diagnostica e 4mila mq dedicati all'Emergenza-Urgenza;
- 1 eliporto funzionante 24 ore su 24;
- 226 ambulatori;
- 36 sale operatorie.

Attivo dal dicembre 2012, l'Ospedale può contare su strutture moderne e ad alto tasso tecnologico. L'utilizzo di apparecchiature tecnologicamente avanzate – tra cui 1 robot per la chirurgia robotica mininvasiva, una risonanza magnetica a 3 tesla e una sala operatoria attrezzata con apparecchiature all'avanguardia – consente all'Ospedale di effettuare prescrizioni informatizzate, di gestire efficacemente le cartelle cliniche elettriche e di automatizzare alcuni processi fondamentali di presa in carico dei pazienti.

La struttura occupa oltre 4.600 operatori: 806 medici e dirigenti sanitari, 24 dirigenti tecnici e amministrativi, 2.667 unità nel comparto sanitario e 856 unità nel comparto tecnico e amministrativo. Queste risorse umane sono distribuite in 17 Dipartimenti (9 sanitari, 2 sociosanitari, 2 funzionali, 1 amministrativo e 3 interaziendali) e 172 Unità (72 unità complesse, 16 unità dipartimentali, 83 unità semplici e 1 unità semplice distrettuale).

L'Ospedale ha sviluppato nel corso degli anni alcune specialità che consentono di posizionarlo tra i più prestigiosi enti ospedalieri nel panorama italiano e internazionale in diversi ambiti:

- Trapiantologico, come primo ospedale italiano ad offrire tutte le tipologie di trapianto per adulti e bambini;
- Materno-infantile, neonatale e pediatrico, con programmi d'avanguardia sulla procreazione medicalmente assistita e una delle migliori terapie intensive pediatriche d'Italia. In questo ambito, ogni anno l'ospedale registra più di 100mila prestazioni ambulatoriali dedicate all'infanzia e oltre 2.800 interventi chirurgici pediatrici;

- Onco-ematologico, per la cura di tutti i tipi di tumore, compresi i tumori rari e quelli emergenti;
- Cardiovascolare, per cui rappresenta un'eccellenza clinico-organizzativa a livello europeo per il trattamento di patologie cardiovascolari negli adulti e nei bambini;
- Emergenza-urgenza, ambito nel quale l'Ospedale è accreditato come struttura di terzo livello per l'assistenza ai pazienti politraumatizzati ed è l'unica struttura in Lombardia di riferimento per i traumi pediatrici gravi.

Fonte: elaborazione The European House – Ambrosetti su dati ASST Papa Giovanni XXIII, 2022.

Le principali tappe del percorso di FROM

Nascita e avvio.

La fase di costituzione della Fondazione dal 2008 al 2011

La Fondazione è stata costituita il 12 marzo 2008 con un unico socio fondatore, l'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo. La nascita di un ente senza scopo di lucro in ambito ospedaliero riflette le sue finalità istituzionali: la promozione e l'elaborazione di programmi di ricerca biomedica nei settori del trapianto di organi e tessuti, delle malattie rare e delle terapie innovative.

Al Professor Tiziano Barbui, già Direttore del Dipartimento di Onco-E-matologia dell'Ospedale, spetta la paternità del progetto FROM. La Fondazione rappresenta una iniziativa unica e fortemente innovativa nel panorama nazionale in risposta alle esigenze di un Ospedale, con una forte vocazione alla ricerca pur non avendo nella sua mission questa attività non trattandosi né di un Azienda Ospedaliero-Universitaria né di un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). Il Professor Tiziano Barbui dalla istituzione della FROM ad oggi è il Direttore Scientifico.

Nel corso del primo anno di esercizio, la Fondazione si è concentrata sulla risoluzione del processo di riconoscimento giuridico e sulla definizione del suo primo assetto organizzativo. Gli sforzi di questa fase hanno riguardato infatti l'organizzazione e la programmazione delle attività, i primi accordi di collaborazione e il reperimento delle risorse economiche necessarie per il raggiungimento della mission istituzionale. I primi mesi, inoltre, sono stati dedicati alla gestione dei rapporti con le Istituzioni e con l'Ospedale, con l'obiettivo di far conoscere, soprattutto ai ricercatori, le potenzialità di crescita sinergica nell'ambito della ricerca scientifica con il supporto della Fondazione.

Nei tre anni successivi, FROM si è concentrata essenzialmente in attività di comunicazione. Attraverso incontri, convegni, seminari e occasioni di networking, si sono mossi i primi passi per far conoscere la Fondazione ai soggetti esterni e per favorire i primi contatti con nuovi soci finanziatori, al fine di garantire risorse necessarie all'avvio delle attività di ricerca. Alla fine di questa prima fase, nel 2011 la Fondazione raggiunge il pareggio di bilancio.

Sviluppo. **La fase di inizio delle sperimentazioni cliniche tra il 2012 e il 2014**

La seconda fase dell'evoluzione del modello organizzativo di FROM si apre nel 2012 con la sottoscrizione tra FROM e l'Ospedale di Bergamo di una nuova convenzione per il raccordo delle attività dei due enti e una nuova disciplina delle modalità di cooperazione. La novità importante di questo momento di evoluzione della Fondazione riguarda l'ingresso di nuovi soci fondatori e nuovi investimenti:

- Banca Popolare di Bergamo (allora gruppo UBI Banca, dal 2021 incorporata in Intesa Sanpaolo);
- Fondazione CREBERG;
- Fecs partecipazioni;
- Fondazione Angelo Custode – Onlus.

I nuovi soci fondatori apportano nel 1° anno di attività complessivamente 490.000 Euro di nuove risorse economiche che consentono alla Fondazione di programmare i progetti di ricerca scientifica e di operare attività di ampliamento del proprio modello organizzativo. Nel 2012, la Fondazione registra un incremento nei risultati con un avanzo di 2.407 Euro.

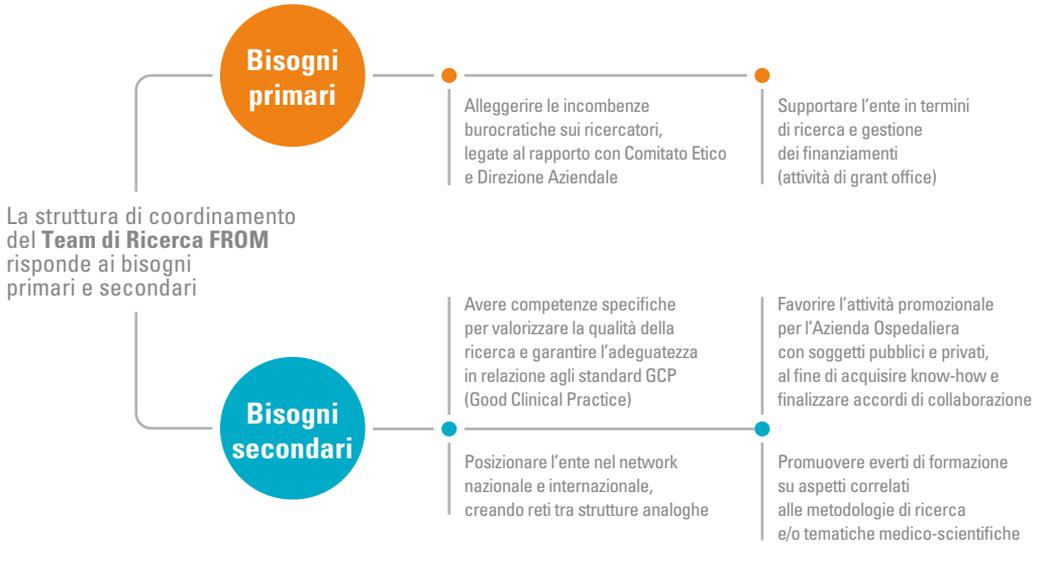
Dopo queste importanti novità nella compagine societaria e il reperimento delle nuove risorse, dal 2013 prende corpo un nuovo modello organizzativo di FROM che consente di dare un significativo impulso alle attività di ricerca.

La programmazione e lo sviluppo di tali attività vengono gestite dalle seguenti unità lavorative che compongono il nuovo modello organizzativo: Direttore Scientifico, Direttore Operativo, 1 biostatistica, 1 addetta alle attività di formazione, 1 addetta alle attività di segreteria.

Anche in questa fase si coglie la grande attenzione di FROM verso l'Ospedale di Bergamo, con la proposta di un nuovo progetto strategico di sviluppo della Fondazione a supporto dell'organizzazione, della gestione e del potenziamento della ricerca ospedaliera. Il progetto consiste nel potenziamento del supporto alla ricerca clinica profit e no-profit svolta presso l'Ospedale, che intende rispondere ai bisogni primari e secondari dei ricercatori dell'Ospedale, ponendosi i seguenti obiettivi:

- a) Migliorare le performance;
- b) Instaurare un rapporto di fiducia con le eventuali aziende private coinvolte;

- c) Fornire un supporto alla ricerca no-profit finanziata da enti pubblici e/o privati.



Nel 2014 si assiste alla novità più rilevante nel percorso di evoluzione della Fondazione: lo spartiacque è infatti rappresentato dalla necessità di adeguarsi al nuovo Regolamento europeo per le sperimentazioni (Regolamento EU n. 536/2014) che incide profondamente sul modello organizzativo di FROM. La nuova normativa europea sancisce che la fattibilità locale rilasciata dal rappresentante legale del centro di sperimentazione è obbligatoria per il completamento del fascicolo che deve essere inserito nel portale dell'Agencia europea per i medicinali (EMA). Come di seguito riportato, il Regolamento europeo indica al punto 67, lettera N dell'Allegato I "Fascicolo di domanda iniziale" che:

"Il direttore del centro clinico/istituzione che accoglie il sito di sperimentazione clinica o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro interessato, presenta una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione clinica, adattata alla natura e all'uso dei medicinali sperimentali clinica, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze."

Figura 2 |

I bisogni primari e secondari a cui risponde la nuova struttura di coordinamento del Team di Ricerca FROM.

Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su verbale del CDA del 17/01/2013, 2022.

Nel caso dell'Ospedale di Bergamo, questo principio ha segnato lo spostamento della titolarità delle ricerche scientifiche dalle singole unità operative al Direttore Generale come responsabile delle attività, in quanto rappresentante legale dell'Ospedale. Questo spostamento del baricentro di responsabilità ha comportato un nuovo percorso di collaborazione tra FROM e l'Ospedale, per consentire a quest'ultimo di avere il pieno e completo controllo delle scelte strategiche nell'ambito della ricerca, fermo restando l'autonomia scientifica in capo ai ricercatori.

Le modifiche nell'assetto organizzativo e di funzionamento della Fondazione, infine, hanno consentito l'avanzamento di più ambiziosi progetti di ricerca, grazie all'inserimento di nuovi giovani ricercatori e di nuove figure professionali a supporto dell'elaborazione del disegno e degli obiettivi dei protocolli clinici, delle attività di ricerca e sviluppo, oltre che all'avvio di programmi di formazione e di informatizzazione appositamente dedicati alla ricerca scientifica.

Consolidamento ed evoluzione. La fase di trasformazione tra il 2015 e il 2018

La terza ed ultima fase di evoluzione del modello organizzativo di FROM è quella che consente di giungere all'assetto attuale e di dare lo slancio definitivo all'attività di ricerca.

A questo punto, la Fondazione ha raggiunto un grado di visibilità e riconoscibilità che consentono di incrementare significativamente le ricerche effettuate, grazie anche agli stanziamenti di fondi per progetti di ricerca futuri effettuati negli anni precedenti con i finanziamenti dei nuovi soci fondatori.

Il risultato dell'evoluzione organizzativa, della produzione della ricerca scientifica e delle attività di comunicazione hanno consentito a FROM e all'Ospedale di Bergamo di avere maggiore visibilità e di finalizzare due importanti accordi quadro con primarie organizzazioni di ricerca: IQVIA, società di consulenza informatica a supporto delle attività sanitarie, e PAREXEL, azienda di servizi biofarmaceutici. Anche in questa fase si segnalano cambiamenti organizzativi di grande rilievo per le attività della Fondazione con un potenziamento significativo del capitale umano. Vengono inserite nuove figure professionali dedicate allo sviluppo di aspetti tecnici e metodologici della ricerca, all'organizzazione e alle attività di quality assurance, con l'obiettivo di vincolare la ricerca al rispetto dei massimi standard operativi. Nello stesso anno,

la Fondazione individua un nuovo partner tecnologico per ottemperare agli standard normativi previsti nella attività inerenti il trattamento informatico dei dati raccolti

Di primaria importanza continua ad essere l'attività di promozione e comunicazione con il fine di posizionare FROM nell'ecosistema nazionale della ricerca proponendo alla comunità il modello congiunto FROM-Ospedale come un benchmark. La partecipazione a convegni, seminari e incontri di rilievo nazionale ha consentito di veicolare i punti di forza principali della Fondazione: l'evoluzione dell'assetto organizzativo, la centralità dell'approccio data-driven, la sostenibilità finanziaria delle proprie attività.

Nel 2015 FROM inizia ad essere coinvolta all'interno di un working group sulla qualità della ricerca nell'ambito di un importante progetto di collaborazione coordinato dall'Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO), a conferma dell'apprezzamento delle proprie attività da parte degli operatori del settore. Il progetto ha portato alla realizzazione di un white paper in cui sono state delineate le linee guida per tutte le strutture sanitarie che intendono dotarsi di un Clinical Trial Center (CTC). La partecipazione dell'Ospedale di Bergamo grazie al ruolo di FROM ha reso l'Ospedale l'unica Azienda Ospedaliera presente al tavolo tecnico.



Il tavolo tecnico ha portato alla realizzazione di un **White Paper** contenente le **linee guida** per le strutture sanitarie che vogliono dotarsi di un **Clinical Trial Center (CTC)**

Figura 3 |

I soggetti coinvolti nel working group sulla qualità della ricerca del tavolo tecnico AICRO. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

Il 2016 rappresenta un'altra tappa fondamentale nell'espansione delle attività della Fondazione e nella sua evoluzione organizzativa. L'avvio di nuovi progetti di ricerca e la sottoscrizione di nuovi accordi ha reso necessario un ulteriore ampliamento della struttura operativa e nuovi interventi di programmazione strategica. Nel corso dell'anno, infatti, il Consiglio di Amministrazione di FROM ha approvato la versione definitiva delle procedure operative standard, che ridisegna l'organizzazione interna della fondazione e le responsabilità di ciascuna unità lavorativa.

Il 2016 segna anche un deciso avanzamento in termini di informatizzazione della Fondazione, che interviene con un importante investimento per l'acquisto della piattaforma I2B2, una data warehouse che gestisce i dati relativi ai pazienti dell'Ospedale. Nello specifico, la piattaforma consente di raccogliere i dati demografici (età, sesso, etc.), quelli relativi alle attività di diagnosi, alle procedure cliniche, ai farmaci e alle analisi di laboratorio. La piattaforma così integrata rappresenta una fonte essenziale di informazioni, che messa a disposizione dell'ente ospedaliero, consente di usufruire di preziosi dati generati dalla pratica clinica per finalità di ricerca scientifica.

Nello stesso anno, l'Ospedale affida a FROM l'attivazione della rete regionale HCV (Hepatitis C virus). In particolare, FROM riceve il compito di monitorare le attività di progettazione e implementazione del percorso e degli strumenti per la raccolta delle informazioni necessarie al raggiungimento degli obiettivi primari di controllo della rete regionale, supportando i centri partecipanti nella gestione dei dati e delle attività di analisi statistica.

Un elemento determinante in questa fase di sviluppo di FROM è la finalizzazione delle attività per l'avvio dell'Unità di Fase 1, che rappresenta non solo un'eccellenza di ricerca scientifica per l'ospedale ma anche un importante indicatore di qualità della Fondazione, poiché rispetta rigidi standard normativi relativi sia alla struttura organizzativa (standard di sistema) che dei singoli progetti di ricerca. FROM mette a disposizione dell'Unità di Fase I, ai sensi della Determina AIFA 809/2015, professionalità non presenti in Ospedale, come il Direttore Medico, il Farmacologo Clinico, il Responsabile della Quality Assurance e i Data Manager, indispensabili per assicurare la corretta esecuzione degli studi secondo standard di qualità molto elevati e normative rigide e complesse. Inoltre, FROM gestisce, in concertazione con l'Unità Qualità e risk management dell'Ospedale, il sistema qualità dell'Unità di Fase I, attraverso la stesura di procedure e istruzioni operative e garantendo l'attività di auditing.

Allo stesso tempo, viene finalizzato il regolamento dell’Ospedale relativo alla ricerca scientifica che definisce le procedure di collaborazione tra le strutture aziendali ospedaliere e FROM, portando alla sottoscrizione di un contratto di collaborazione tra i due enti. Questo accordo determina una nuova modifica organizzativa al fine di concretizzare l’effettiva condivisione dei progetti di ricerca tra Ospedale e Fondazione, laddove quest’ultima viene chiamata a partecipare direttamente a tutte le attività non cliniche con propria organizzazione e proprio personale. L’esito di questo processo è un’ulteriore espansione delle risorse umane di FROM con un incremento del personale, che consente di stabilizzare definitivamente 9 data manager all’interno di 5 Unità Operative dell’Ospedale, garantendo continuità, formazione e, di conseguenza, maggiore professionalizzazione. Questo nuovo assetto consente di cogliere, ancora una volta, l’elemento di assoluta peculiarità nel rapporto con l’Azienda Ospedaliera, che ha portato alla possibilità di dislocare al suo interno personale assunto dalla Fondazione con il compito di supportare l’Ospedale nelle proprie attività di ricerca. Anche la copertura di queste assunzioni è una novità rilevante, che sottolinea la specificità di FROM come unicum nel panorama nazionale: le risorse sono infatti garantite dall’Ospedale attraverso la sottoscrizione di contratti tripartiti con Sponsor industriali concretizzando nella prassi un modello virtuoso che vede la partecipazione indiretta del finanziamento privato, a supporto anche dello sviluppo della ricerca non-profit.



Figura 4 |
L’ingresso dei data manager con contratti a tempo indeterminato nelle Unità Operative dei reparti dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, dicembre 2016.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

Nel corso del 2017 e del 2018 la Fondazione compie ulteriori passi verso l'assetto organizzativo attuale: da un lato, aumenta il livello di integrazione con l'Ospedale nell'ambito dei percorsi di ricerca, dall'altro consolida il proprio modello organizzativo.

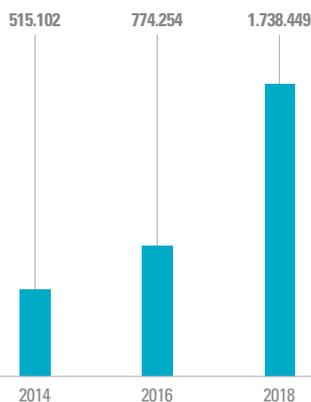
In particolare, il rapporto con l'ASST di Bergamo si rafforza con riferimento a:

- a) Governance della ricerca. Nel Clinical Trial Center dell'Ospedale vengono integrate:
 - le Unità operative e i Dipartimenti clinici, dove si sviluppa la parte più rilevante dell'attività sperimentale di FROM;
 - una specifica Unità di Coordinamento dei Trial Clinici (CTC) a cui sono assegnati compiti amministrativi e istruttori (es. valutazioni preliminari sugli aspetti di fattibilità delle sperimentazioni proposte, negoziazione dei contratti, etc.);
 - la Fondazione stessa, che partecipa alle sperimentazioni, supportando l'Ospedale con il proprio personale e la propria organizzazione.
- b) Unità di Fase 1. Questa unità viene potenziata e allineata ai requisiti della Determina AIFA, che definisce requisiti e procedure per i centri che conducono sperimentazioni cliniche.
- c) Programmi di ricerca nazionali ed internazionali. La collaborazione tra FROM e PG23 nell'ambito di progetti di ricerca anche europei, viene valorizzata con l'individuazione di FROM come "Linked third party" in quanto legata all'Ospedale.

Alla fine del 2018, dopo un decennio dalla sua costituzione, la Fondazione raggiunge il massimo storico di unità (42) e si consolida definitivamente come modello organizzativo di successo, unico nel panorama nazionale. Questo percorso ha inoltre portato ad una crescita consistente della Fondazione anche in termini di fatturato, cresciuto di 3,4 volte in 4 anni: da 505mila Euro nel 2014 a 1,7 milioni di Euro nel 2018.



Fatturato



Unità



Figura 5 | Crescita del fatturato e del personale di FROM (in valori assoluti), 2014-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

Infine, viene allargato il gruppo dei soci fondatori attraverso l’inserimento di Brembo S.p.A. con 600mila Euro di capitale in 4 anni per il finanziamento di progetti di ricerca nell’ambito dell’innovazione tecnologica. Si consolida il meccanismo dei contratti tripartiti, che consente di coprire totalmente i costi per le attività di data-management degli studi clinici attraverso il rimborso diretto da parte degli sponsor commerciali delle sperimentazioni. E nel corso del Consiglio di Amministrazione del dicembre 2018, viene integrato e riformulato l’art. 5 dello statuto al fine di inserire i “Soci Sostenitori”, oltre ai “Soci Fondatori”, tra i soggetti elargitori di contributi per il funzionamento della Fondazione.

02

**Il modello di organizzazione
e funzionamento di FROM: una
rete sostenibile e data-driven**

2.1

L'attuale modello organizzativo di FROM

Dal 2019 ad oggi, la Fondazione ha sostanzialmente mantenuto e consolidato la struttura acquisita nel corso della sua evoluzione nel decennio precedente. La struttura si caratterizza per un modello di funzionamento flessibile fortemente incentrato sulla produzione e raccolta di dati di Real World e sulla creazione di una rete di collaborazioni con altre strutture, universitarie, strutture di ricerca e di assistenza sanitaria.

Figura 1 |

Gli organismi di governance di FROM, 2022.

Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

La struttura di governo della Fondazione è articolata e ben definita. Gli organi di governo, rinnovati in data 6 aprile 2022 per il triennio 2022-2024, sono costituiti come segue:

- Un Consiglio di Amministrazione (8 componenti)
- Un Collegio di Revisori (3 componenti)
- Un Comitato tecnico-scientifico (9 componenti)
- Incarichi esecutivi affidati a 4 componenti



**CONSIGLIO
DI AMMINISTRAZIONE**

8

Componenti



**COLLEGIO
DEI REVISORI**

3

Componenti



**COMITATO
TECNICO-SCIENTIFICO**

9

Componenti



**INCARICHI
ESECUTIVI**

4

Componenti

A livello operativo, nell'ambito delle competenze presenti nel Comitato tecnico-scientifico, FROM si avvale di alcune collaborazioni expertise per l'area delle neuroscienze e per quella cardiovascolare.

Il capitale umano è un asset fondamentale della Fondazione. Complessivamente, il personale della Fondazione è composto da 37 persone di cui 27 con contratto a tempo indeterminato e 10 professionisti con contratti di collaborazione. Con riferimento al personale si segnalano due aspetti molto importanti: una significativa presenza femminile con ben 24 donne assunte a tempo indeterminato, pari all'89% dei 27 assunti stabili e un'alta qualità del personale anche dal punto di vista dei titoli di studio conseguiti, con il 95% di laureati. Complessivamente, sono 30 i ricercatori (data manager, project manager, biologi e biostatistici) e 7 gli impiegati amministrativi.

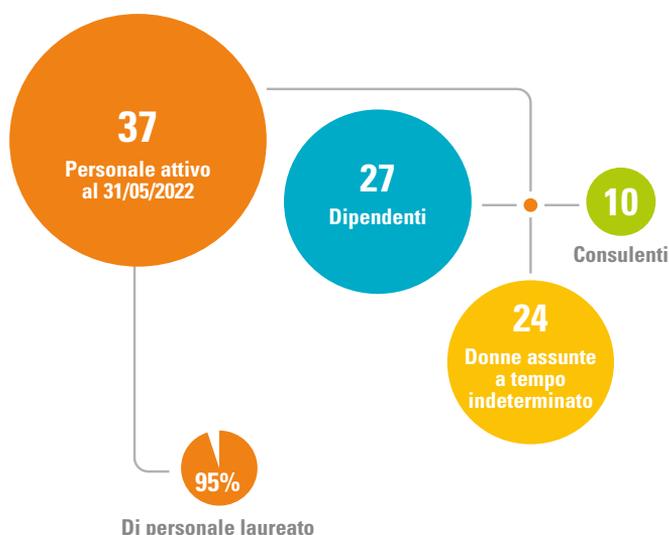


Figura 2 |

Il personale attivo di FROM, maggio 2022.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

Un aspetto fondamentale che coinvolge il personale di FROM riguarda l'attività formativa, da sempre uno dei principi cardine nel processo di valorizzazione dei talenti e delle competenze interne alla Fondazione.

Nel 2021, l'attività svolta a supporto della formazione del personale si è sviluppata lungo 6 iniziative formative che hanno prodotto 190 ore totali di partecipazione; il 100% dei dipendenti ha frequentato almeno una di queste iniziative.

I principali ambiti formativi hanno riguardato la ricerca clinica (per 154 ore totali) e l'intelligenza artificiale (per 36 ore totali). Inoltre, le attività formative coordinate da FROM hanno coinvolto anche soggetti esterni alla Fondazione: sono stati svolti infatti eventi formativi per il

personale dell’Ospedale di Bergamo e per gli studenti del corso di laurea di medicina in lingua inglese dell’Università Bicocca di Milano.

L’attuale struttura di FROM deriva, come si è visto nel precedente capitolo, dal percorso di trasformazione e consolidamento avvenuto nel corso di un decennio dalla sua costituzione. Allargando l’orizzonte anche alle evoluzioni più recenti, si possono individuare alcune tappe fondamentali che hanno avuto impatti concreti sia sul modello organizzativo che sulle logiche operative:

- La stabilizzazione del personale a supporto della ricerca, in particolare dei *data manager* e degli *study coordinator*, che sono stati assunti a tempo indeterminato e fanno parte della struttura organizzativa stabile della Fondazione;
- Il rafforzamento delle competenze tecniche, che supportano le attività di ricerca clinica e sono complementari alle competenze più strettamente medico-sanitarie: competenze biostatistiche, *medical advisor*, responsabile delle *clinical operations*;
- La creazione dell’unità di Fase I con personale sia di FROM che dell’Ospedale di Bergamo;
- Il rafforzamento del sistema di qualità attraverso il controllo della corretta applicazione della determina AIFA;
- La classificazione come Ente del Terzo Settore (ETS).

Figura 3 |

Le tappe fondamentali che hanno modellato l’assetto organizzativo e le logiche operative di FROM.

Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.



I Data manager e le competenze tecniche

L'assunzione dei *Data manager* e la stabilizzazione di queste figure professionali nel personale della Fondazione hanno consentito non solo di rafforzare le competenze interne, ma di valorizzare e riconoscere la professionalità di chi da anni era impegnato nella ricerca pur senza essere dipendente dell'Ospedale. I ricercatori con il compito di "gestione dei dati" erano infatti impiegati dall'ASST con collaborazioni rinnovate periodicamente attraverso contratti atipici, borse di studio e altre tipologie di collaborazione non stabile: l'assunzione a tempo indeterminato ha consentito di inserirli stabilmente nel personale FROM.

La copertura di questi costi è stata garantita sia tramite la partecipazione diretta della Fondazione ai progetti di ricerca, sia attraverso la sottoscrizione di contratti tripartiti, ossia accordi trilaterali tra FROM, Ospedale di Bergamo e Sponsor commerciali degli studi clinici. L'incremento di tali attività ha consentito di ridurre il turn-over, aumentare la professionalizzazione delle varie figure, anche attraverso l'attività formativa, e soprattutto ha permesso di potenziare anche le attività di ricerca no-profit. Dal 2016 al primo semestre del 2022, sono stati 213 i contratti tripartiti sottoscritti dalla Fondazione e dall'Ospedale con gli sponsor industriali.

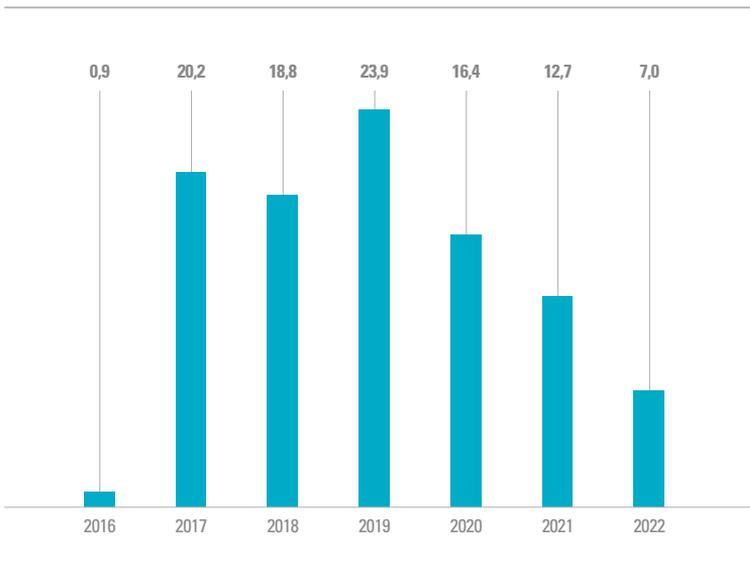
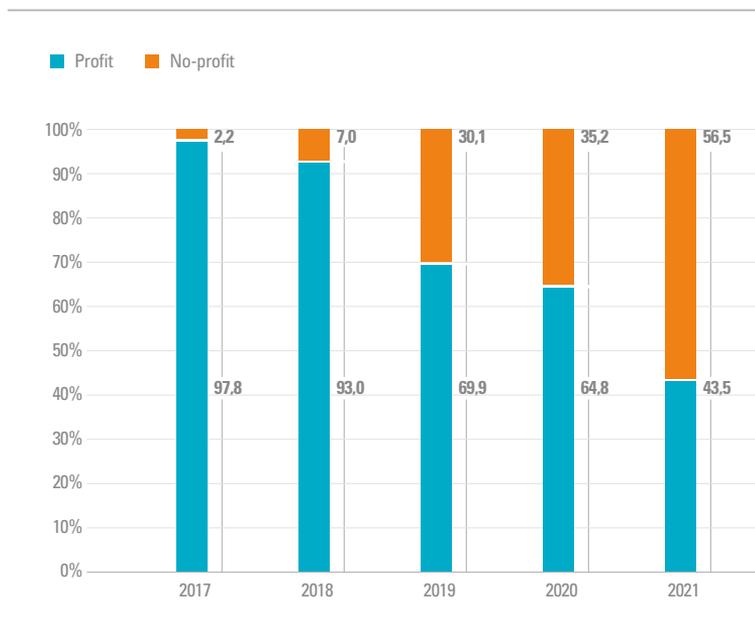


Figura 4 | Distribuzione annuale dei 213 contratti tripartiti sottoscritti negli ultimi 7 anni (valori percentuali), 2016-giugno 2022. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

L'aver conseguito l'obiettivo dell'integrazione stabile del personale a supporto della ricerca ha dato l'opportunità ai medici ricercatori dell'Ospedale di avviare nuovi studi finalizzati al miglioramento della pratica clinica rispondendo a quelle domande che sorgono direttamente al capezzale dei malati e realizzando nella prassi il passaggio e la contaminazione tra cura e ricerca. Nel corso degli anni, infatti, è aumentata la percentuale di studi no-profit che prevedono il coinvolgimento di FROM sul totale di studi: nel 2017, su 46 studi totali solamente 1 era no-profit e la distribuzione è profondamente cambiata negli anni successivi fino al 2021, in cui sono stati avviati più studi no-profit (35) rispetto a quelli profit (27).

Figura 5 |

Distribuzione percentuale degli studi profit e no-profit, 2017-2021. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.



Oltre ai *Data manager*, nell'ambito del contratto di collaborazione tra FROM e l'Ospedale sono state inserite due figure professionali dipendenti della Fondazione all'interno del *Clinical Trial Center (CTC)* dell'Ospedale, con il compito di gestire la negoziazione dei contratti di sponsorizzazione delle sperimentazioni, fornendo inoltre supporto amministrativo per i progetti di ricerca, in particolare quelli che rientrano nel programma europeo Horizon 2020. Completano le innovazioni del personale alcuni profili di elevato valore professionale in aree di ricerca preclinica, non disponibili all'interno dell'Ospedale, tra cui un Direttore biologo senior.

L'Unità di Fase I e la qualità del modello FROM

All'evoluzione del personale e all'adattamento del modello organizzativo di FROM ha contribuito la scelta di costituire l'Unità di Fase I a seguito della Determina AIFA n. 809 del 2015 che ha ridefinito i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I.

Lo studio di Fase I coincide con la prima sperimentazione del principio attivo sull'uomo: l'obiettivo è quello di fornire un primo riscontro sulla sicurezza e sulla tollerabilità del medicinale sviluppato, valutando potenziali effetti collaterali sulla base della risposta dell'organismo al farmaco. Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto, lo studio può procedere alle fasi successive della sperimentazione¹.

La costituzione dell'Unità di Fase I ha determinato l'impegno di risorse umane e organizzative dedicate a questo progetto. Per la conduzione in ambito aziendale di sperimentazioni cliniche di fase I, ai sensi della determina AIFA n. 809/2015, si è resa necessaria l'istituzione di una specifica unità sperimentale dedicata e strutturata in modo da garantire la corretta ed efficace attività di sperimentazione con specifiche Procedure Operative Standard (SOPs) in aderenza alle prescrizioni normative e di Good Clinical Practices (GCP). La FROM ha quindi messo a disposizione dell'Ospedale le proprie competenze, creando la struttura organizzativa necessaria per ottemperare ai requisiti previsti dalla determina. Il livello di qualificazione raggiunto in questo campo nel Dipartimento onco-ematologico è stato un prezioso e qualificato punto di riferimento, da cui si è partiti per potere ampliare il panorama della ricerca nell'Ospedale, avviando nuove attività anche in altri settori specialistici (nefrologia, gastroenterologia, pediatria ecc.), oltre che per creare la possibilità di offrire servizi e collaborazioni a prestigiose strutture di ricerca esterne, che ne avevano fatto richiesta, quali l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (es. progetto Nephstrom).

L'idea di fondo condivisa tra FROM e Ospedale è stata quella di costruire un percorso che, non prevedendo singole isole di attività, fosse in grado di fornire un servizio omogeneo e disponibile per tutti i settori che fossero interessati a sviluppare o a partecipare a questi impegnativi progetti di ricerca clinica

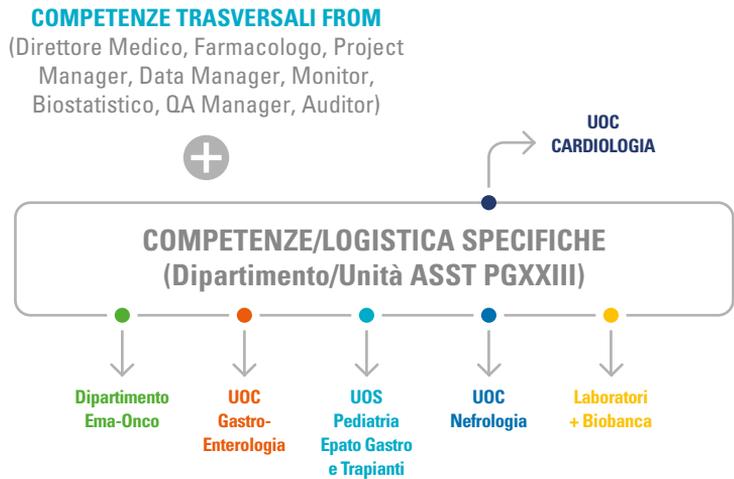
1 Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati AIFA, 2022.

Nell'ambito dell'Unità di Fase I, dunque, FROM ha messo a disposizione dell'Ospedale competenze trasversali, altrimenti non disponibili tra il personale organico.

Attualmente, risultano 32 studi di Fase I attivati, per i quali è stata effettuata la *Site Initiation Visit* (SIV); di questi, 22 sono in fase di arruolamento/trattamento o dei pazienti in quella di follow-up.

Figura 6 |

Le competenze trasversali dell'Unità di Fase 1 di FROM.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.



L'Unità di Fase I e il rispetto dei rigorosi standard fissati dalla Determina AIFA hanno contribuito ad agire come indicatori di qualità del modello organizzativo e della ricerca clinica portata avanti da FROM. A rafforzare ulteriormente l'aspetto qualitativo dell'attività della Fondazione, contribuiscono inoltre:

- La gestione delle procedure operative standard (POS) e della relativa periodica manutenzione, in stretta condivisione con il sistema di qualità dell'Ospedale;
- L'attività di formazione continua per il personale;
- L'utilizzo di tecnologie adeguate, nel rispetto degli standard previsti dalle GCP (*Good Clinical Practice*).

L'iscrizione al Registro degli Enti del Terzo Settore

Con determinazione dirigenziale in data 29 giugno 2022, la FROM – Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo - Ente del Terzo Settore è stata iscritta ufficialmente al Registro Unico Nazionale degli Enti del Terzo Settore (RUNTS).

Introdotti con il decreto legislativo n.117 del 2017, gli Enti del Terzo Settore sono definiti come organizzazioni, associazioni, imprese sociali, fondazioni o altri enti di carattere privato *costituiti per il perseguimento, senza scopo di lucro, di finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale mediante lo svolgimento, in via esclusiva o principale, di una o più attività di interesse generale in forma di azione volontaria o di erogazione gratuita di denaro, beni o servizi, o di mutualità o di produzione o scambio di beni o servizi, ed iscritti nel registro unico nazionale del Terzo settore*".

Tali enti si caratterizzano dunque per lo svolgimento in via esclusiva o principale di attività di interesse generale e per l'assenza di scopo di lucro: hanno dunque il divieto di distribuire utili e non possono essere enti pubblici o enti controllati da altri enti pubblici.

I risultati economici

Come già anticipato nel precedente capitolo, uno degli aspetti essenziali dell'attività di FROM è quello legato alla sostenibilità finanziaria: la Fondazione è stata capace di crescere economicamente con proventi sempre maggiori, che l'ha portata a chiudere il bilancio 2021 con 2,06 milioni di Euro di fatturato. Una crescita consistente pari a +11,8% rispetto all'anno precedente, chiuso con un bilancio di 1,84 milioni di Euro di fatturato, e ancora più significativa se si considera il tasso di crescita annuo CAGR dal 2015, pari a +25,9%. Per la prima volta nei suoi 13 anni di storia, la Fondazione ha superato la soglia dei 2 milioni di fatturato.

Figura 7 |

Evoluzione dei proventi di FROM (in milioni di Euro), 2015-2021.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

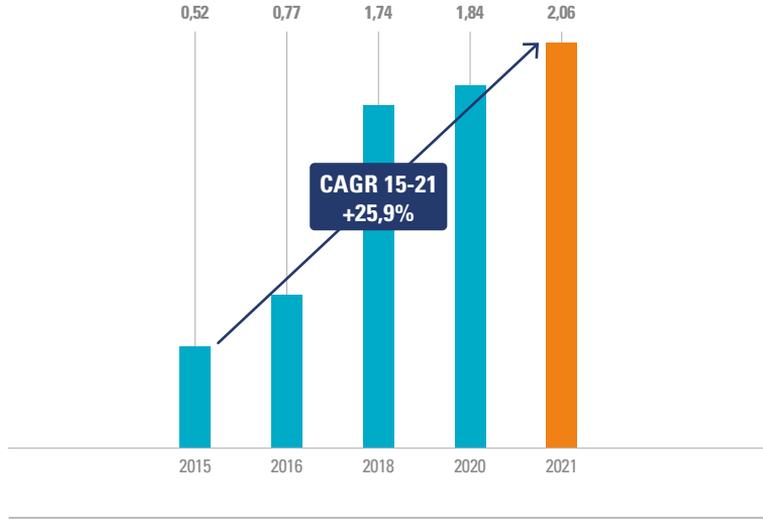
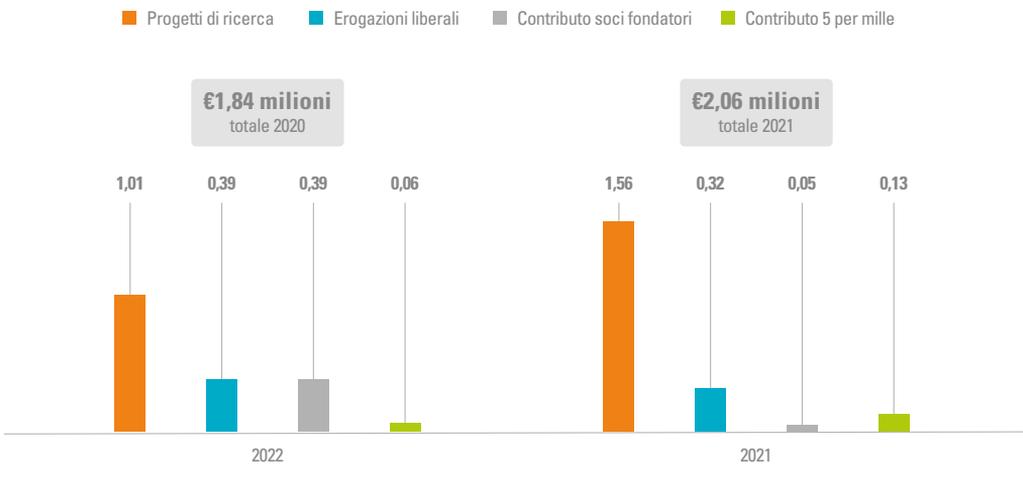


Figura 8 |

Le fonti dei proventi di FROM nei bilanci degli ultimi due anni (in milioni di Euro), 2021 vs 2020.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

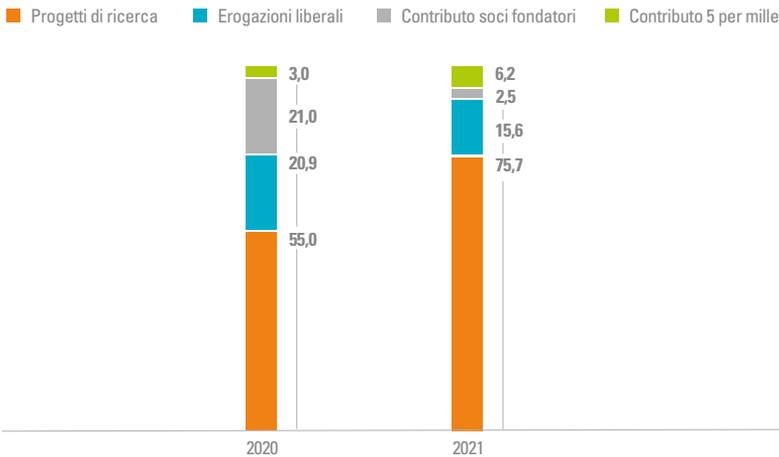
Analizzando in dettaglio le singole voci dei proventi, i progetti di ricerca sono cresciuti del 53,7% passando da 1,01 milioni di Euro a 1,56 milioni di Euro (di cui 640mila Euro relativi ai contratti tripartiti). La crescita di questi proventi, insieme all'aumento dei contributi relativi al 5 per mille che sono più che raddoppiati (passando da 55mila Euro a 127mila Euro), ha consentito di assorbire la diminuzione dei contributi dei Soci Fondatori (-16,9%) e delle erogazioni liberali (-86,5%).



Realizzando l'obiettivo di sostenibilità dei costi, FROM è riuscita inoltre a coprire il 96% dei costi della ricerca (pari a 1,62 milioni di Euro) con i proventi realizzati nel 2021 (pari a 1,56 milioni di Euro).

Il confronto tra i bilanci 2020 e 2021 mostra, dunque, il cambio di paradigma avvenuto negli ultimi anni, che ha portato la Fondazione ad essere sempre più sostenuta dai progetti di ricerca e sempre meno dipendente da proventi liberali e dai propri soci fondatori, sviluppando un modello di business sostenibile che realizza pienamente la mission fondamentale di valorizzazione della ricerca clinica di alta qualità. I proventi derivanti dai progetti di ricerca sono infatti pari al 75,7% dei proventi totali, con una crescita nella distribuzione delle voci di bilancio pari a +20,7 punti percentuali rispetto all'anno precedente (quando erano invece il 55% dei proventi totali).

Figura 9 | Distribuzione percentuale dei proventi FROM negli ultimi due anni di bilancio (valori percentuali), 2021 vs 2020.
Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati 2022.



03

**Le attività di ricerca di FROM.
Numeri chiave e prospettive
future.**

3.1

Gli ambiti fondamentali della ricerca scientifica di FROM nei primi 10 anni di attività

L'evoluzione del modello organizzativo di FROM e il suo consolidamento sia in termini di risorse umane che in termini di stabilità finanziaria ha consentito anche una importante espansione delle attività di ricerca e in particolare di ricerca clinica, grazie al rapporto privilegiato con l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. FROM agisce sia come promotore di studi diretti, sia come supporto a studi promossi dall'Ospedale nelle varie aree di specializzazione. Tali attività rispondono all'obiettivo primario di FROM: valorizzare, ottimizzare ed estendere le potenzialità della ricerca a tutti i settori dell'Ospedale, trasferendo i suoi risultati nella pratica clinica.

La ricerca della Fondazione si è sviluppata lungo 5 direttrici strategiche fondamentali:

Figura 1 |

Le direttrici fondamentali dell'attività di ricerca scientifica della Fondazione FROM.

Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

1. Il supporto agli studi promossi direttamente dall'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo;
2. La promozione diretta di studi monocentrici e multicentrici;
3. La gestione dell'Unità di Fase 1;
4. Il supporto per le application a bandi di ricerca nazionali e internazionali;
5. L'organizzazione di corsi residenziali, di aggiornamento e di formazione continua (anche a distanza).



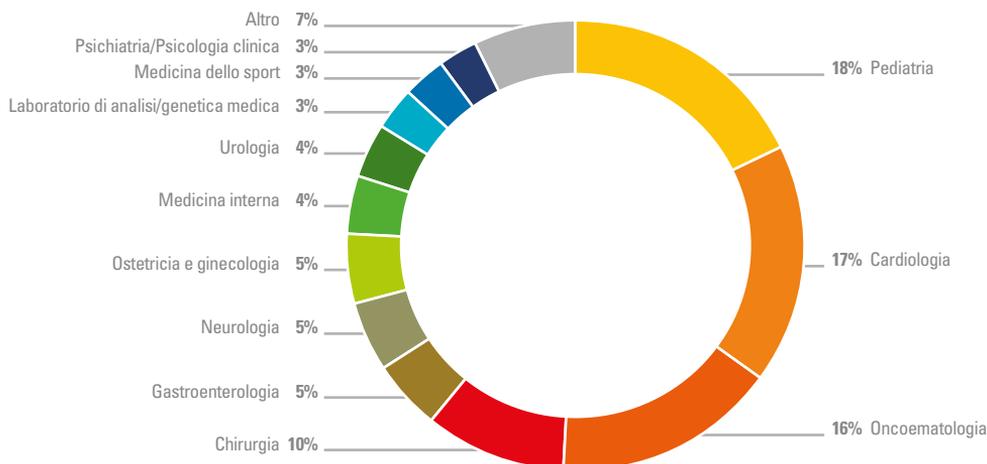
Nei primi 10 anni di attività dalla sua costituzione (2008-2018), in particolare, l'attività scientifica ha raggiunto un volume importante sotto diversi aspetti:

- 30 studi promossi direttamente da FROM
- 14 studi promossi dall'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo con il supporto di FROM
- 70 consulenze scientifiche offerte a medici, ricercatori, tecnici e operatori sanitari dell'Ospedale.

Da questi numeri emerge ancora una volta il legame profondo tra la Fondazione e l'Ospedale, caratterizzato da una ricerca vicina alle persone, che parte dai pazienti e dalla grande quantità di dati sanitari generati in ambito clinico. Per le attività di ricerca, FROM mette a disposizione del Papa Giovanni XXIII competenze e strumenti: metodi di comprovata qualità, cura per gli aspetti regolatori e amministrativi, formazione e supporto nella gestione e nell'elaborazione dei dati.

Nei primi 10 anni di consolidamento del modello organizzativo e dei primi passi nella ricerca, i principali ambiti protagonisti delle attività di FROM sono stati la pediatria (18%), la cardiologia (17%) e l'oncoematologia (16%) che hanno coperto complessivamente il 51% degli studi.

Figura 2 | I principali ambiti delle attività di ricerca di FROM (valori percentuali), 2008-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati 2022.



Gli studi osservazionali sono stati quelli più importanti in termini di volumi, coprendo il 57% delle tipologie di studio: in particolare, 30% di studi osservazionali prospettici, 23% di studi osservazionali retrospettivi e 4% di studi osservazionali trasversali. Gli studi interventistici hanno rappresentato il 21% degli studi totali (6% di fase 1, 6% di fase 2 e 9% di fase 3) mentre quelli di laboratorio l'11%. Infine, il 6% ha riguardato progetti di tipo informatico e tecnologico e il 4% la revisione sistematica della letteratura.

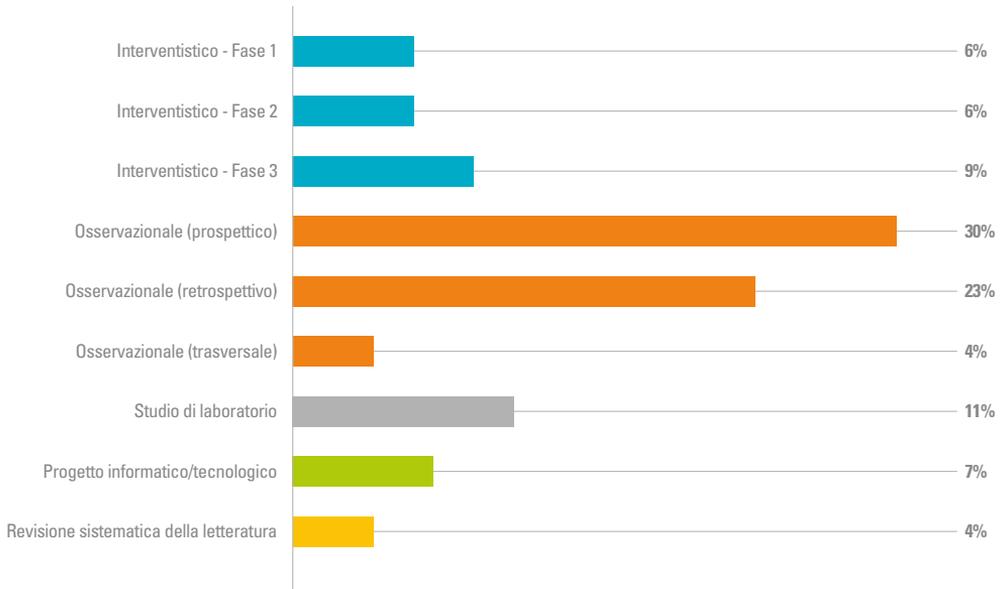
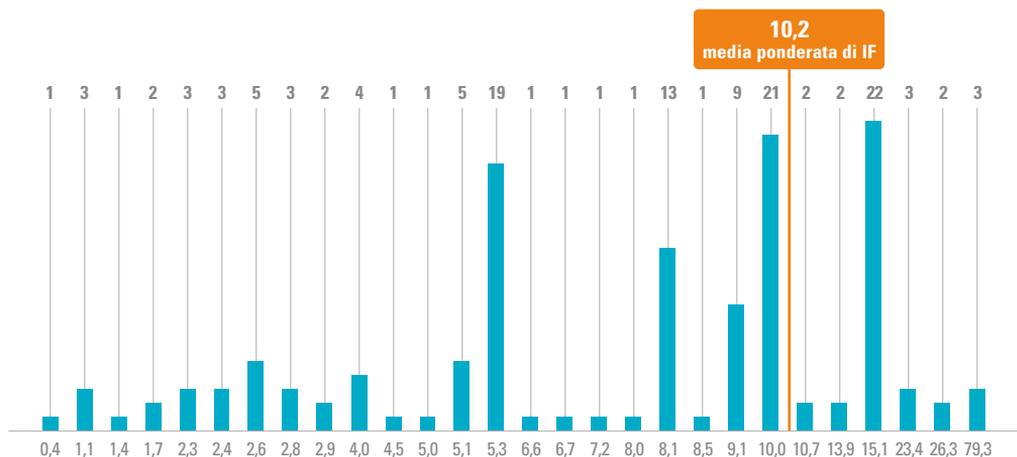


Figura 3 | Distribuzione delle attività di studio per tipologia (valori percentuali), 2008-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

L'attività di ricerca della FROM si è inoltre tradotta in un significativo volume di pubblicazioni scientifiche: tra il 2008 e il 2018 si contano 150 pubblicazioni, indicizzate in MEDLINE¹, in riviste internazionali peer-reviewed, con una media ponderata di 10,2 Impact Factor².

- 1 Rappresenta il principale database bibliografico della National Library of Medicine (la più grande biblioteca medica al mondo) che contiene più di 29 milioni di riferimenti ad articoli di riviste nel campo delle Scienze della Vita.
- 2 Indice che misura il numero medio di citazioni ricevute dagli articoli pubblicati in una rivista scientifica nei due anni precedenti.



Anche le attività di formazione rappresentano una componente importante che impatta sulla qualità della ricerca scientifica di FROM. La valorizzazione del capitale umano a disposizione ha riguardato diverse tipologie di attività:

- 108 seminari scientifici;
- 78 discussioni di casi clinici;
- 18 corsi teorico-pratici;
- 16 convegni.

Figura 4 | Numero di pubblicazioni per Impact Factor e media ponderata (valori assoluti), 2008-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

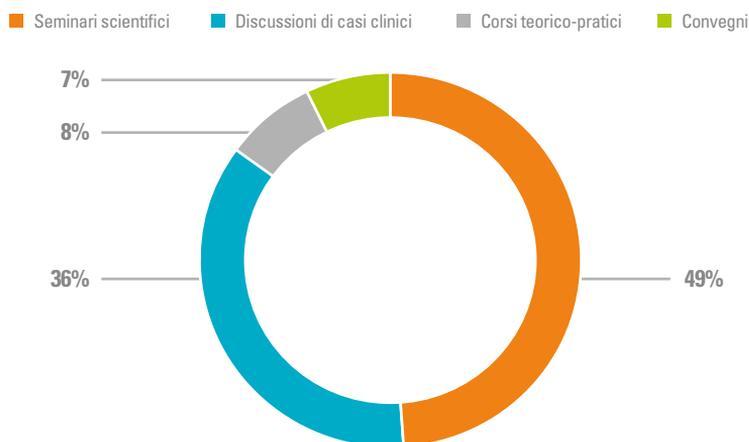


Figura 5 | Attività di formazione di FROM, 2008-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

Nelle figure successive, è riportata la distribuzione degli studi (promossi o supportati) e delle pubblicazioni di FROM nelle principali aree di ricerca.

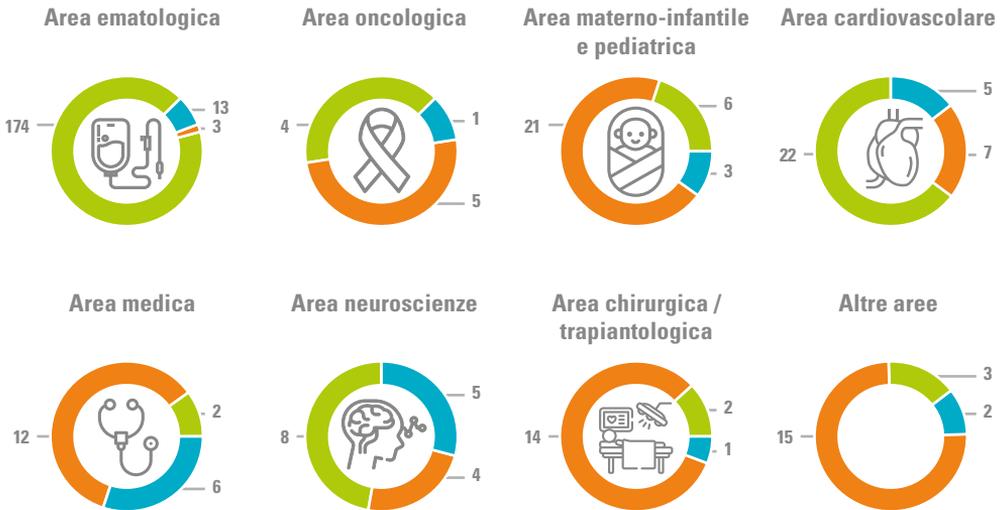
Il 36,1% degli studi promossi direttamente da FROM ha riguardato prevalentemente l'area ematologica (13) su cui la Fondazione ha una tradizione affermata fin dalla sua nascita, a cui sono seguiti il 16,7% nell'area medica (6) e il 13,9% nelle neuroscienze e nell'area cardiovascolare. L'area materno-infantile e pediatrica e l'area chirurgica/trapiantologica sono invece quelle in cui si registra una prevalente collaborazione con l'Ospedale e in cui FROM ha avuto principalmente un ruolo di supporto negli studi.

In termini di pubblicazioni, infine, è ancora l'area ematologica la più rilevante per l'attività della Fondazione, con il 78,7% di pubblicazioni scientifiche, seguita da quella cardiovascolare (9,9%).

Figura 6 |

Gli studi e le pubblicazioni di FROM per area di ricerca (valori assoluti), 2008-2018. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.

■ Studi promossi ■ Studi supportati ■ Pubblicazioni



Le attività di ricerca dal 2020 ad oggi e l'impegno di FROM nella lotta al COVID-19

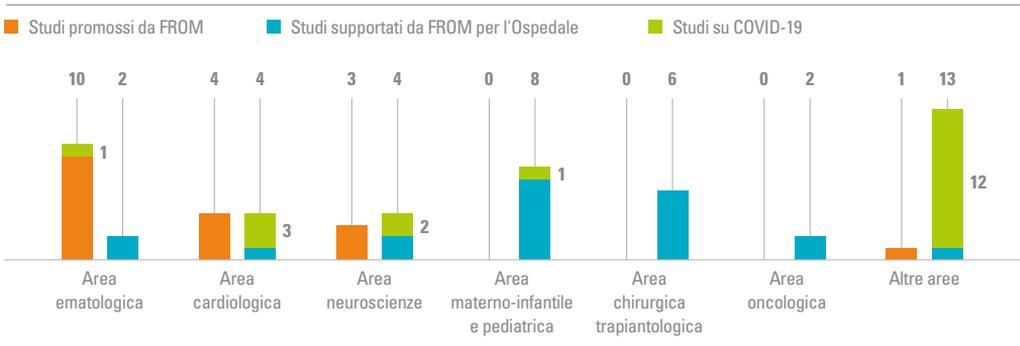
3.2

L'emergenza pandemica del COVID-19 ha mostrato l'importanza dell'intuizione di aver voluto un ente di ricerca a diretto contatto con la realtà ospedaliera e vicino ai bisogni delle persone. Nel marzo 2020, la provincia bergamasca è stata infatti la prima nel mondo occidentale a venire travolta dall'ondata di ricoveri e decessi causata dalla pandemia originatasi in Cina: l'emergenza ha messo in luce non solo l'importanza di trovare risposte efficaci in termini di trattamento e cura, ma anche di rivedere le ipotesi di ricerca. Proprio in questo contesto si è rafforzato ancora di più il legame tra FROM e l'Ospedale: il lavoro della Fondazione, costituito dalla meticolosa raccolta, analisi e interpretazione dei dati e dallo sviluppo di protocolli di ricerca rigorosi, ha rappresentato un grande supporto per la pratica clinica.

La sintesi dell'attività scientifica tra il 2020 e il primo semestre 2022 mostra l'impegno di FROM a supporto dell'Ospedale e dei suoi reparti nella lotta al virus. Dei 39 studi promossi dal Papa Giovanni XXIII e supportati dal personale e dalle attività di FROM, 18 (pari al 46%) hanno avuto ad oggetto proprio il COVID-19.

A livello di singole aree di ricerca, l'area ematologica si è confermata la più significativa a livello di volumi, con 10 studi promossi direttamente da FROM e 2 a supporto dell'Ospedale. Il supporto all'attività clinica ha riguardato anche le altre aree: 8 studi nell'area materno-infantile e pediatrica, 6 studi in quella chirurgica-trapiantologica, 4 nell'area cardiologica e 4 nelle neuroscienze, 2 nell'area oncologica.

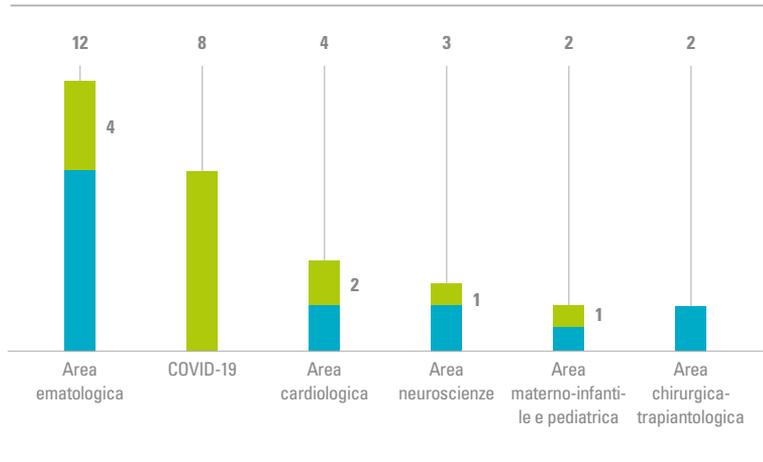
Figura 7 | Studi promossi e supportati da FROM per area di ricerca (valori assoluti), 2020 – primo semestre 2022. In verde, sono evidenziati gli studi legati al contrasto al COVID-19. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022



Molti di questi studi hanno portato a pubblicazioni scientifiche e anche su questo fronte emerge l'impegno di FROM nella lotta alla pandemia: il 51,6% dei paper pubblicati nelle riviste scientifiche ha riguardato proprio la ricerca contro il COVID-19, pari a 16 pubblicazioni. Di queste pubblicazioni, 8 hanno avuto come specifico ambito di indagine il virus, mentre l'altra metà si è sviluppata all'interno delle altre aree di ricerca: 4 nell'area ematologica, 2 nell'area cardiologica, 1 nell'area neuroscienze e 1 nell'area materno-infantile e pediatrica. Allo stesso tempo, l'attività di pubblicazione scientifica della Fondazione ha continuato ad essere molto produttiva anche sugli altri versanti di ricerca non strettamente correlati alla pandemia. Uno dei lavori più importanti, pubblicato sulla rivista scientifica Lancet, ha consentito di osservare che l'integrazione della flebotomia con ropeginterferone alfa-2b può migliorare la gestione dei pazienti a basso rischio con policitemia vera, una rara neoplasia mieloproliferativa cronica³. Il paper è il risultato della interim analisi; il risultato finale del trial verrà presentato alla Società Americana di Ematologia a dicembre 2022.

Figura 8 |

Publicazioni scientifiche di FROM per area di ricerca (valori assoluti), 2020 - primo semestre 2022. In verde, sono evidenziate le pubblicazioni legate al contrasto al COVID-19. Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati FROM, 2022.



La pandemia ha dunque rappresentato una nuova spinta alla ricerca portata avanti nel contesto ospedaliero del Papa Giovanni XXIII, che ha potuto contare sulle competenze metodologiche e sul know-how avanzato nella gestione dei dati di FROM. La Fondazione – che ha proseguito anche le attività di ricerca negli altri ambiti clinici – ha supportato l'Ospedale per ottimizzare la diagnosi e la terapia dei pazienti colpiti dal virus ed è stata coinvolta nei reparti di Pneumologia, Malattie

³ Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su Barbui et al, Lancet Haematol, 2021.

infettive, Pediatria, Cardiologia, Terapia Intensiva, Pronto Soccorso e nei Laboratori di analisi chimico-cliniche.

La prima ondata della pandemia ha infatti riaffermato il valore della ricerca a supporto della pratica clinica e della cura dei malati. Nel pieno dell'emergenza, FROM ha supportato l'Ospedale nella costruzione di un database in grado di registrare oltre 500 pazienti ricoverati nelle prime 3 settimane a partire dal 23 febbraio 2020 – il primo giorno di isolamento di un paziente positivo al virus. Lo studio è stato successivamente sottoposto e approvato dal comitato etico: decine di medici hanno compilato il database i cui dati sono stati analizzati e discussi grazie al supporto della Fondazione e del suo personale con brillanti competenze nella gestione dei dati.

Gli studi chiusi nel reparto di pneumologia dell'Ospedale, su cui è intervenuto il supporto di FROM, hanno consentito di ottenere risultati molto rilevanti:

- Identificare i predittori di mortalità nei primi 508 pazienti affetti da COVID-19;
- Analizzare le differenze di genere tra i pazienti infetti;
- Analizzare le performance di alcuni scores (già validati per la polmonite) nel predire la mortalità dei pazienti infetti;
- Analizzare le caratteristiche e gli outcome sui pazienti affetti da COVID-19 con sintomi di "happy hypoxia"⁴
- Studiare la mortalità a 1 anno e i fattori prognostici nella popolazione COVID-19 della prima ondata.

Il supporto di FROM alle indagini cliniche dell'Ospedale condotte nel Dipartimento Cardiovascolare ha riguardato un ampio raggio d'azione, approfondendo gli effetti del virus sul sistema cardiocircolatorio, sulla funzione respiratoria e sul profilo emodinamico. Questi studi, promossi dall'Ospedale e supportati dalle attività di FROM, hanno consentito di osservare diversi aspetti rilevanti, come:

- L'abbassamento della mortalità nei pazienti anziani sottoposti a farmaci RASI (1.357 pazienti);
- Il miglioramento della funzionalità polmonare (407 pazienti);
- L'aumento del rischio di mortalità in caso di discontinuazione di farmaci RASI (486 pazienti).

4 Nome introdotto per descrivere i pazienti infetti che presentano grave ipossiemia (bassa quantità di ossigeno nel sangue arterioso) e assenza di dispnea (mancanza di fiato).

Studi molto importanti sugli effetti del COVID-19 hanno riguardato anche gli altri ambiti di ricerca, come quello della gastroenterologia che ha consentito la descrizione della resilienza e dell'adattamento al lockdown nella popolazione transizionale da età pediatrica a età adulta e nei pazienti che hanno subito trapianto di fegato. In ambito endocrinologico, il supporto di FROM nell'analisi statistica ha consentito di portare avanti uno studio per descrivere l'incidenza di disfunzione tiroidea post COVID-19 e per identificare elementi predittori. L'attività della Fondazione ha riguardato, inoltre, il reparto delle terapie intensive, attraverso lo studio sulla valutazione dell'efficacia della procedura ECMO⁵ per la sopravvivenza dei pazienti infetti in condizioni gravi.

Due studi sul COVID-19 sono infine ancora in corso. In pneumologia, il team di ricerca FROM insieme al personale ospedaliero sta valutando l'utilizzo del ROX index nell'evoluzione clinica dell'insufficienza respiratoria da COVID-19 e il suo valore prognostico. Nel reparto di malattie infettive, lo studio riguarda invece le manifestazioni di long-COVID nei pazienti sopravvissuti alla fase acuta della malattia.

Studi europei ideati da FROM nelle malattie mieloproliferative

La comunità scientifica internazionale comprendendo la ASH (Società Americana di Ematologia), ELN (European Leukemia Net) e Associazione ematologica Europea (EHA) ha stimolato i ricercatori di FROM a organizzare un registro europeo per la raccolta di dati sul COVID-19 nelle malattie mieloproliferative croniche (MPN) quali Policitemia, Trombocitemia e Mielofibrosi. In queste neoplasie, data la limitata incidenza e prevalenza epidemiologica, era urgente conoscere se i farmaci impiegati per controllare la naturale predisposizione alle trombosi e per evitare la intrinseca tendenza alla loro progressione in forme più gravi, il percorso terapeutico della infezione acuta doveva differenziarsi e in che modo, rispetto alla popolazione generale. Dopo le necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico dell'Istituto Spallanzani di Roma, più di 40 centri hanno riferito al registro FROM i loro pazienti, da Italia, Spagna, Germania, Croazia, Polonia, Inghilterra, Francia. Dopo la prima e le successive ondate fino a oggi, venivano riportate in tempo reale alle rispettive Società (Esempio ASH americana) i risultati delle analisi che hanno contribuito alle linee guida di trattamento sia nelle fasi acute della infezione che nel post-COVID. Nella diapositiva 1 e 2 vengono riassunti i dati più importanti e le pubblicazioni relative.

5 Acronimo inglese di ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (Ossigenazione extracorporea a membrana).

MPN-COVID study

(ClinicalTrials.gov: NCT04385160)

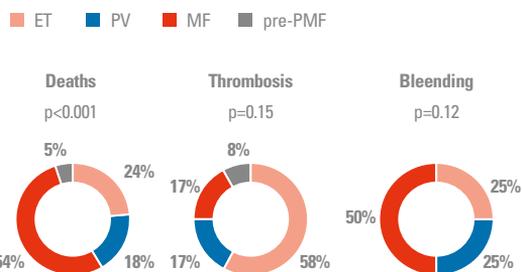
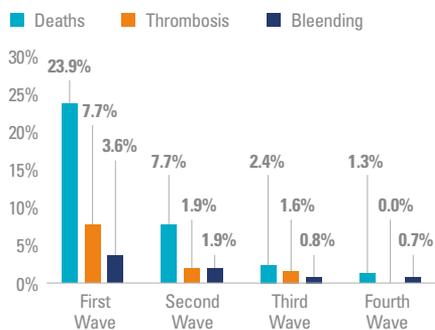
- **MPN-COVID study** was launched by European LeukemiaNet (ELN) in March 2020.
- **Participating Centers** (n=42) from Italy, Spain, Germany, France, Croatia, Poland, UK, Bulgaria
- **Total number of patients enrolled:** 863.



1. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*, 2021
2. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer Journal*, 2021
3. Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19. *Blood Cancer Journal*, 2021
4. Second versus first wave of COVID-19 in patients with MPN. *Leukemia* 2022
5. Determinants of early triage for hospitalization in myeloproliferative neoplasm (MPN) patients with COVID-19. *AJH* 2022
6. Breakthrough infections in MPN-COVID vaccinated patients *Blood CJ*, 2022

COVID-19 acute phase (within 70 days of COVID -19 diagnosis)

Acute phase Covid-19 outcomes over the four waves



	1° WAVE (Wild-type) (N = 209)	2° WAVE (Alpha, Beta, Gamma) (N = 375)	3° WAVE (Delta) (N = 126)	4° WAVE (Omicron) (N = 153)	p
Deaths	50/209 (23.9%)	29/375 (7.7%)	3/126 (2.4%)	2/153 (1.3%)	<0.001
Thrombosis	15/194 (7.7%)	7/368 (1.9%)	2/124 (1.6%)	0/152 (0.0%)	<0.001
Bleeding	7/194 (3.6%)	7/370 (1.9%)	1/124 (0.8%)	/152 (0.7%)	0.22

Gli ultimi lavori derivati dal registro MPN-COVID riguardano i risultati delle vaccinazioni. Purtroppo, nonostante due-tre shots dei diversi vaccini anti-COVID, la mortalità di questi fragili pazienti persiste anche nel periodo delle varianti Omicron.

L'Unità di Fase 1: una struttura d'eccellenza per la sperimentazione clinica

Le sperimentazioni di Fase 1 rappresentano una parte significativa dell'impegno di FROM e dell'Ospedale nelle proprie attività di ricerca clinica. Come osservato nei precedenti capitoli, l'impegno di FROM nella costituzione di una Unità specificatamente dedicata a questa fase di sperimentazione è nato a partire dalla nuova regolamentazione AIFA, che ha portato nel 2016 alla decisione di avere una struttura dedicata e conforme alle rigide regole europee.

La Fase 1 consiste nel momento della sperimentazione in cui un principio attivo viene somministrato per la prima volta nell'uomo (first in men) e ha l'obiettivo di fornire una prima valutazione sulla sua sicurezza e sulla sua tollerabilità. Gli studi di Fase 1 sono condotti in pochi centri selezionati sulla base dei criteri AIFA e su un numero limitato di pazienti⁶.

I risultati favorevoli negli studi di Fase 1 in termini di rapporto tra beneficio e rischi costituiscono, in sintesi, la premessa fondamentale per proseguire la sperimentazione cliniche nelle fasi successive. Secondo i dati pubblicati da AIFA, nell'ultimo anno disponibile (2019) gli studi di Fase 1 hanno rappresentato solo l'11% di tutte le sperimentazioni attive, pari a 74 studi su 672. Rispetto all'anno precedente, peraltro, si è registrato un calo significativo di sperimentazioni in Fase 1 (-17%, passando da 89 a 74 studi) dopo tre anni di crescita.

6 Fonte: elaborazione The European House - Ambrosetti su dati AIFA, 2022.

Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA per fase (percentuale), 2019

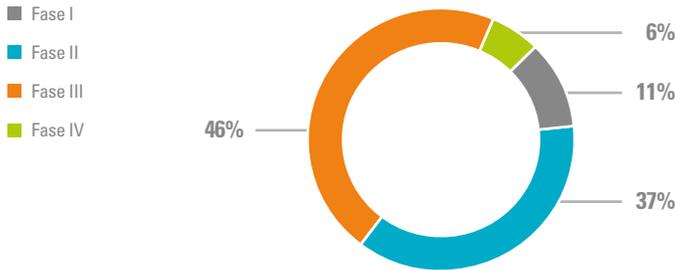
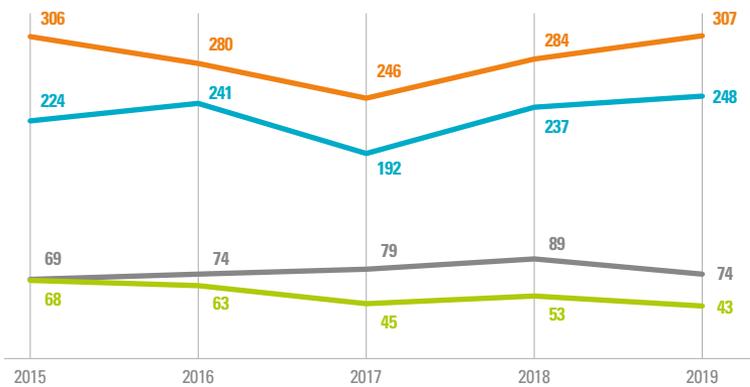


Figura 9 | Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA per fase nel 2019 (valori percentuali) e negli ultimi 5 anni disponibili (valori assoluti).
Fonte: Rapporto Meridiano Sanità, 2022.

Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA per fase (numero), 2015-2019



Proprio questi dati consentono di sottolineare l'importanza dell'impegno di FROM e dell'Ospedale di Bergamo nel contesto nazionale, che necessita di un impulso nelle sperimentazioni di Fase 1. I centri in cui si svolgono queste prime sperimentazioni sull'uomo devono rispondere ad alti requisiti in termini di professionalità, qualità delle prestazioni e organizzazione. Il rispetto della rigida normativa AIFA consente quindi di valorizzare l'eccellenza di queste strutture ed è garanzia dell'alta qualità delle sperimentazioni condotte: solo le strutture che rispondono a questi criteri sono in grado di rispettare gli standard internazionali richiesti.

Per quanto riguarda l'Unità di Fase 1 dell'Ospedale di Bergamo, FROM ha il compito di supportare tutte le esigenze non strettamente cliniche della sperimentazione, di cui l'Ospedale non può farsi carico direttamente: la Fondazione mette dunque a disposizione il proprio personale e le proprie competenze (soprattutto quelle di gestione dei dati), supportando le attività di data management, di verifica e supervisione

delle procedure qualitative, farmacologia clinica e coordinamento.

In particolare, a FROM è affidata la direzione medica dell'Unità di Fase 1, che provvede alla valutazione delle proposte di studio ricevute, ne verifica la concreta fattibilità e ne coordina la gestione. Sono oltre 30 gli studi attivati in ambito onco-ematologico, gastroenterologico, pediatrico e nefrologico; anche l'unità organizzativa complessa (UOC) di cardiologia è recentemente diventata idonea agli studi di Fase 1, mentre quella di neurologia ha attivato il percorso di accreditamento nell'ottobre 2022.

L'impegno di FROM in questa fase delle sperimentazioni cliniche e l'apertura verso nuovi percorsi di attivazione in altre unità cliniche ha l'obiettivo di offrire ai pazienti dell'Ospedale di Bergamo terapie innovative e sempre più aggiornate, anticipando i benefici delle scoperte mediche nelle diverse aree terapeutiche.

Le attività future di FROM

A partire dalle attività di ricerca descritte finora, per il futuro FROM intende agire lungo due versanti:

- a) FROM e Ospedale. FROM intende incrementare la collaborazione con i ricercatori dell'Ospedale attraverso progetti di ricerca istituzionali per i quali è necessaria una collaborazione anche di altre figure professionali. Il patrimonio dei dati di cui un grande ospedale dispone associato alle competenze mediche e bioinformatiche di FROM dovrà essere utilizzato per riconoscere gli "unmet clinical needs" e per sviluppare aree di ricerca intesa a migliorare la qualità della cura.
- b) FROM e Istituzioni di Ricerca.
 - (i) Sono in corso numerose iniziative che vedono la FROM coinvolta in progetti europei. Uno di questi è il progetto "HARMONY- Plus" che utilizza Big Data per velocizzare le conoscenze e la terapia sui tumori del sangue. FROM è partner di questa iniziativa finanziata dalla Commissione Europea e responsabile delle malattie mieloproliferative croniche. HARMONY coinvolge più di 100 organizzazioni internazionali.
 - (ii) FROM è coinvolta nei corsi di insegnamento universitario presso la scuola di Medicina e Chirurgia operante presso l'ospedale Papa Giovanni XXIII.

Italia

» MILANO

The European House - Ambrosetti
Via F. Albani, 21
20149 Milano
Tel. +39 02 46753 1
Fax +39 02 46753 333
ambrosetti@ambrosetti.eu

» ROMA

The European House - Ambrosetti
Via Po, 22
00198 Roma
Tel. +39 06 8550951
Fax +39 06 8554858

» BOLOGNA

The European House - Ambrosetti
Via Persicetana Vecchia, 26
40132 Bologna
Tel. +39 051 268078
Fax +39 051 268392

Europa

» GERMANIA

GLC Glücksburg Consulting AG
Bülowstraße 9
22763 Hamburg
Tel. +49 40 8540 060
Fax +49 40 8540 0638
amburgo@ambrosetti.eu

GLC Glücksburg Consulting AG

Albrechtstraße 14 b
10117 Berlin
Tel. +49 30 8803 320
Fax +49 30 8803 3299
berlino@ambrosetti.eu

» REGNO UNITO

Ambrosetti Group Ltd.
1 Fore Street, Ground Flr
London EC2Y 5EJ
Tel. +44 (0)7588199988
london@ambrosetti.eu

» SPAGNA

Ambrosetti Consultores
Castelló nº 19 Madrid, 28001
Tel. +34 91 575 1954
Fax +34 91 575 1950
madrid@ambrosetti.eu

» TURCHIA

Consulta
Kore Şehitleri Caddesi Üsteğmen
Mehmet Gönenc Sorak No. 3 34394
Zincirlikuyu-Şişli-Istanbul
Tel. +90 212 3473400
Fax +90 212 3479270
istanbul@ambrosetti.eu

Mondo

» ASEAN COUNTRIES – SINGAPORE

The European House - Ambrosetti
(Singapore) Consulting Pte. Ltd.
1 Kay Siang Road #12-02
Singapore 248922
Tel. +65 90998391
Fax +65 6372 0091
singapore@ambrosetti.eu

» ASEAN COUNTRIES – TAILANDIA

Mahanakorn Partners Group Co., Ltd.
Kian Gwan House III, 9th Floor,
152 Wireless Rd., Lumpini,
Pathumwan, Bangkok, 10330,
Thailand
Tel. +66 (0) 2651 5107
Fax +66 (0) 2651 5108
bangkok@ambrosetti.eu

» CINA

Ambrosetti (Beijing) Consulting Ltd.
No.762, 6th Floor, Block 15
Xinzhaojiayuan, Chaoyang District
Beijing, 100024
Tel. +86 10 5757 2521
beijing@ambrosetti.eu

Ambrosetti (Shanghai) Consulting Ltd.

No. 1102 Suhe Mansion,
No.638 Hengfeng Road,
Zhabei District
Shanghai, 200070
Tel. +86 21 5237 7151
Fax +86 21 5237 7152
shanghai@ambrosetti.eu

Bai Shi Barbatelli & Partners Commercial Consulting Shanghai Company Ltd (Shanghai)

No. 517 Suhe Mansion,
No.638 Hengfeng Road,
Zhabei District
Shanghai, 200070
Tel. +86 21 62719197
Fax +86 21 62719070
shanghai-partner@ambrosetti.eu

» COREA

HebronStar Strategy Consultants
4F, Ilsin bldg.,
Teheraro37gil 27,
Gangnam-gu, Seoul
Tel. +82 2 417 9322
Fax +82 2 417 9333
seoul@ambrosetti.eu

» GIAPPONE

Corporate Directions, Inc. (CDI)
Tennoz First Tower 23F
2-2-4 Higashi Shinagawa,
Shinagawa-ku
Tokyo, 140-0002
Tel. +81 3 5783 4640
Fax +81 3 5783 4630
tokyo@ambrosetti.eu

» IRAN

The European House – Ambrosetti
Middle East
u.12, 330 Dolat St., Kaveh Blvd
ZIP Code: 1944683466 – Tehran –
Iran
Tel. +98.(0)21.22571258
Mob. (UAE) +971.56.1311.532
Mob. (IT) +39.340.592.1349
Mob. (IR) +98.912.8450.321
Fax. +98.(0)21.22571261
teheran@ambrosetti.eu

» SUDAFRICA

Grow To The Power of n Consulting
Suite F9, Building 27
Thornhill Office Park – Bekker Road
Vorna Valley, Midrand
South Africa 1685
Tel. 0861 102 182 (local)
Tel. +27(0)11 805 0491 (international)
Fax 086 501 2969
johannesburg@ambrosetti.eu