VERBALE DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE
DELL'ISTITUTO ROMAGNOLO PER LO STUDIO DEI TUMORI "Dino Amadori"
(I.R.S.T.) SRL IRCCS

Il giorno 28 del mese di marzo dell'anno 2023, in seguito a regolare convocazione a mezzo pec, il Consiglio di Amministrazione dell'I.R.S.T. si è riunito alle ore 09:30 presso l'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" srl IRCCS in Meldola (FC), per discutere e deliberare sul seguente:

ORDINE DEL GIORNO

...

5. Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente

...

...

Punto 5. Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente

Il Direttore Generale illustra in primo luogo le proposte di obiettivi 2023 per la Direzione strategica. Gli obiettivi gestionali:

- ottenimento equilibrio economico finanziario;
- implementazione Programma CCCN approvato dalla CTSS il 18/12/2020: avvio Comitato Ponte, Gruppi Multidisciplinari e Piattaforme;
- redazione PTPC e realizzazione obiettivi previsti approvati dal CDA;
- realizzazione Nuova Farmacia secondo tempogramma;
- realizzazione Nuovo Reparto Ospedale di Forlì secondo tempogramma.

Obiettivi scientifici:

- sviluppo sperimentazioni cliniche di Fase I;
- mantenimento dei risultati per partecipazione a bandi competitivi;
- sviluppo della produzione scientifica attraverso collaborazioni nazionali ed internazionali, nonché con la rete territoriale;
- partecipazione alle reti nazionali per lo sviluppo delle terapie cellulari somatiche (ATMP) e per il trasferimento tecnologico;

- rispetto dei tempogrammi per progetti di Ricerca Indipendente PACECOR, Radiometabolica e ATMP.

Illustra poi il Bilancio Preventivo 2023, con l'ausilio della slide di seguito riportata.

3 Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente				
	2021	Prec. 2022	Prev. 2023	Var. su 2022
VALORE PRODUZIONE	93.124.834	97.479.415	99.961.658	2.482.243
RICAVI DA PRESTAZIONI	70.137.250	70.226.500	72.281.469	2.054.969
Attività Romagna	28.277.104	28.000.000	28.277.104	277.104
Attività Extra-Romagna	12.084.407	11.790.487	10.800.000	-990.487
Totale rimborsi per Farmaci	28.533.446	29.057.985	31.807.365	2.749.381
Altri ricavi da prestazioni	1.242.293	1.378.029	1.397.000	18.971
RICAVI PER RICERCA	17.266.605	20.244.685	20.856.647	611.962
Contributi Ricerca da Pubblico	8.570.043	9.206.023	8.418.038	-787.985
Contributi Ricerca da Privato	8.696.562	11.038.662	12.438.609	1.399.947
ALTRI RICAVI E CONTRIBUTI	5.720.979	7.008.230	6.823.542	-184.688
COSTI OPERATIVI	87.617.037	93.291.119	99.515.968	6.224.849
Farmaci e altri beni	36.276.595	38.175.288	41.516.467	3.341.179
Prestazioni specialistiche	2.414.402	2.360.628	2.260.628	-100.000
Trasporti e altri servizi sanitari	994.620	1.073.598	1.138.098	64.500
Manutenzioni	5.879.666	5.892.000	5.720.000	-172.000
Servizi tecnici e alberghieri	2.448.281	2.385.900	2.781.900	396.000
Utenze	1.181.563	2.242.970	2.645.000	402.030
Altri servizi non sanitari	3.225.199	3.494.654	4.015.796	521.141
Costi per il personale	32.887.689	34.998.091	37.085.983	2.087.892
Godimento di beni di terzi	676.528	781.142	845.142	64.000
Oneri diversi di gestione	1.633.495	1.886.848	1.506.955	-379.894
EBITDA	5.507.796	4.188.296	445.690	-3.742.606
Ammortamenti	4.266.342	4.097.494	4.400.000	302.506
Accantonamenti	416.792	0	0	0
RISULTATO OPERATIVO	824.662	90.802	-3.954.310	-4.045.112
Proventi finanziari	6.086	45.051	100.000	54.949
Oneri finanziari	423.091	404.659	382.364	-22.295
RIS. OPERATIVO E FIN.	407.658	-268.806	-4.236.674	-3.967.868
Proventi straordinari	845.985	960.299	4.540.000	3.579.701
Oneri straordinari	398.407	317.588	0	-317.588
RISULTATO PRE IMPOSTE	855.236	373.904	303.326	-70.578
Imposte (IRAP, IRES)	277.147	277.147	277.147	0
RISULTATO NETTO	578.089	96.757	26.179	-70.578

CURA: "tetto" Romagna e calo extra Romagna (- 1 mln)

RICERCA: - RC e CEROM (-1,5 mln), + 5x1.000, fondi su bandi e grant (+ 2,1 mln)

ALTRI: + 0,6 mln F.do Ricerca indipendente Med. Nucleare e ATMP, - 0,6 mln Sharing risk

RISORSE UMANE: +2,1 mln

Farmaci e altri beni: +3,2 mln di cui 2,8 rimborsati

UTENZE: +0,4 mln

PERDITA OPERATIVA: 4 Mln COPERTA DA POSTE STRAORDINARIE 3,6 Mln UTILIZZO FONDO RICERCA INDIPENDENTE PER 0,6 Mln NEL 2023 E 1,4 NEL 2024/2025

L'elemento più evidente è il netto peggioramento del risultato operativo, compensato solamente grazie a consistenti entrate straordinarie, in particolare lasciti ed eredità. Le determinanti di tale peggioramento sono in gran parte dovute a variabili non governabili, come sarà dettagliato nel seguito. Le principali previsioni e obiettivi sul lato ricavi 2023 sono le seguenti:

- mantenimento del finanziamento regionale a funzione 2022;
- mantenimento del "tetto" economico riconosciuto da parte della Ausl Romagna al livello 2021 e 2022, stante la situazione di sofferenza economica della sanità regionale, e conseguente elevato volume di prestazioni non riconosciute economicamente;
- riduzione del valore economico delle prestazioni su residenti extra Romagna stimata ipotizzando un recupero nel secondo semestre (-1 mln di euro); la riduzione in corso è spiegata dal venir meno delle condizioni eccezionali nel periodo Covid, quando l'Istituto è riuscito a intercettare una domanda di

prestazioni di nicchia, ma altamente remunerative anche grazie alla temporanea chiusura o riduzione di attività di molti altri centri specializzati nel nord Italia;

- riduzione del finanziamento ministeriale alla Ricerca Corrente (-0,9 mln, 80% del 2022), stante esaurimento fondi aggiuntivi PNRR e conseguente riduzione dell'ammontare da ripartire tra gli IRCCS;
- incremento utilizzo dei fondi 5x1.000 e dei finanziamenti su progetti (+1,2 mln);
- riduzione dei ricavi del Comitato Etico, conseguente alle recenti modifiche normative (-0,6 mln);
- riduzione dei rimborsi da *sharing risk* e da Fondo AIFA "5%" (-0,6 mln);
- mantenimento del finanziamento IOR (0,6 mln, di cui 0,2 per investimenti);
- incremento dei grant da sperimentazioni cliniche (+0,5 mln);
- incremento di ricavi straordinari già noti per il 2023 (+3,5 mln), per eredità, legati e sopravvenienza attiva;
- proposta di destinazione del Fondo ricerca indipendente a progetti in Medicina Nucleare e ATMP (2,034 mln nel triennio 23/25 di cui 0,6 nel 2023).

Sul 2023 incidono inoltre incrementi di costo, tra cui quelli relativi alle risorse umane di seguito dettagliati anche con il Piano Assunzioni 2023:

3 Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente	
Incrementi costo Risorse umane 2023	
	Delta 2023 su 2022
Trascinamenti, accantonamenti e nuovi incarichi	389.495
Nuove assunzioni budget 2023 su fondi IRST	282.833
Nuove assunzioni budget 2023 su fondi extra	655.500
Contratto comparto	500.000
Servizio rianimazione h24 da maggio	260.084
Totale	2.087.892

3 Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente							
Piano assunzioni 2023							
U.O.	Qualifica	n	Costo aziendale in base annua	Mese previsto	Costo preventivo 2023	Finanziato	a carico IRST
DIP. DAT			€ 80.000		€ 40.000	€ 40.000	-
Fisica sanitaria	Fisico	1	€ 80.000	6	€ 40.000	€ 40.000	-
DIP. ONCOEMATO			€ 354.000		€ 194.833	€ 158.167	€ 36.667
Ematologia	Medico	1	€ 80.000	10	€ 13.333	€ 13.333	-
Poliore	Medico	1	€ 80.000	1	€ 73.333	€ 36.667	€ 36.667
Oncologia immunoterapia e TR	Dr. Ricerca	2	€ 76.000	10	€ 12.667	€ 12.667	-
Oncologia immunoterapia e TR	Tecn. Lab.	1	€ 38.000	4	€ 22.167	€ 22.167	-
Med. Integrativa	Medico	1	€ 80.000	1	€ 73.333	€ 73.333	-
LAB. BIOGENESE			€ 596.000		€ 234.000	€ 167.893	€ 46.667
Direzione Laboratorio	Direttore	1	€ 140.000	8	€ 46.667	€ 46.667	-
Tecnica Facility	Tecn. Lab.	2	€ 114.000	8	€ 57.000	€ 57.000	-
Animal Facility	Dr. Ricerca	2	€ 76.000	10	€ 50.667	€ 50.667	-
Osteoncologia	Dr. Ricerca	2	€ 76.000	10	€ 12.667	€ 12.667	-
Osteoncologia	Dr. Ricerca	1	€ 38.000	5	€ 22.167	€ 22.167	-
Translational Hematology	Dr. Ricerca	4	€ 152.000	10	€ 25.333	€ 25.333	-
DIR. SANITARIA			€ 356.000		€ 118.833	€ 38.000	€ 75.833
Outcome research	Dr. Tecnico	2	€ 76.000	6	€ 38.000	€ 38.000	-
Farmacia	Farmacista	2	€ 140.000	8	€ 46.667	€ 46.667	-
Farmacia	Farmacista	1	€ 70.000	11	€ 5.833	€ 5.833	-
Farmacia	Radiofarmacia	1	€ 70.000	8	€ 23.333	€ 23.333	-
DIR. INFERMIERISTICA E TECNICA			€ 160.000		€ 63.333	€ 20.000	€ 43.333
Radiologia	Infermiere	1	€ 40.000	11	€ 3.333	€ 3.333	-
Farmacia	TSLB	1	€ 40.000	6	€ 20.000	€ 20.000	-
Radiofarmacia	TSLB	1	€ 40.000	6	€ 20.000	€ 20.000	-
DAT	Infermiere	1	€ 40.000	6	€ 20.000	€ 20.000	-
DIR. SCIENTIFICA			€ 564.000		€ 318.833	€ 252.500	€ 61.333
URTF	Dr. Tecnico	1	€ 114.000	6	€ 57.000	€ 57.000	-
URTF	Amministrativo	1	€ 36.000	7	€ 15.000	€ 15.000	-
URTF (contratti CRUI)	Dr. Tecnico	1	€ 36.000	4	€ 25.333	€ 25.333	-
UCBSC	Statistico	1	€ 38.000	5	€ 22.167	€ 22.167	-
UCBSC	Bioinformatico	1	€ 38.000	5	€ 22.167	€ 22.167	-
UCBSC	Bioinformatico	2	€ 76.000	6	€ 38.000	€ 38.000	-
UCBSC	Bioinformatico	1	€ 38.000	2	€ 31.667	€ 31.667	-
UCBSC	Bioinformatico	1	€ 114.000	1	€ 66.500	€ 66.500	-
UCBSC	Amministrativo	2	€ 72.000	6	€ 36.000	€ 36.000	-
AMM. ESTERNE			€ 76.000		€ 38.000	€ 18.000	€ 19.000
SI. ST. TR	Informatico	1	€ 38.000	6	€ 19.000	€ 19.000	-
SI. ST. TR	Informatico	1	€ 38.000	6	€ 19.000	€ 19.000	-
TOT.		47	€ 1.542.000		€ 938.333	€ 655.500	€ 282.833

Altri incrementi di costo sono prevedibili per:

- noleggi di tecnologie e beni di consumo (reagenti) su progetti finanziati da bandi e 5x1.000;
- ammortamenti e manutenzioni per fine garanzia (+ 0,5 mln);
- farmaci, coperti in gran parte dai Fondi regionali e rimborso FED:

- consumi energetici (+ 0,4 mln) e inflazione su beni e servizi, pari a oltre +15% nel biennio 2022-2023.

Si segnala inoltre il mantenimento Fondo FREE CARE (20.000 euro).

In sintesi, il peggioramento per circa 4,7 mln di euro del risultato operativo tra consuntivo 2021 e preventivo 2023 è determinato da incrementi di costo non governabili (tariffe energia +1,5, adeguamenti contrattuali area Ricerca e comparto +1,1, inflazione su beni e servizi +0,5) e da riduzioni di ricavo non governabili (ricerca corrente MinSalute per riduzione Fondo (PNRR) -0,8, sharing risk e F.do AIFA -0,9, Comitato Etico per modifiche normative -0,6), che di fatto spiegano interamente la perdita operativa rappresentata nel conto economico.

Al netto di tali variabili “esogene”, l’andamento economico dell’Istituto evidenzia una dinamica valutabile positivamente, in quanto ad un potenziamento della dotazione organica e a un incremento contenuto degli altri costi operativi corrisponde un significativo miglioramento degli indici di attività e ricavo, compreso quello non riconosciuto economicamente da parte della Ausl Romagna.

3	Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente
Variabili gestionali governabili (triennio 2021-2023)	
VARIAZIONI DI COSTO GOVERNABILI (+5,2)	
<ul style="list-style-type: none"> ● risorse umane (reclutamenti) +2,7 ● farmaci e altri beni +5,2 (di cui 3,1 rimborsati) ● altri costi operativi + 0,4 	
VARIAZIONI DI RICAVO GOVERNABILI (+4,7)	
<ul style="list-style-type: none"> ● grant da sperimentazioni cliniche + 2,2 ● fondi da bandi competitivi e 5x1000 +2,8 ● utilizzo fondi ricerca indipendente + 1 ● mobilità extraRomagna -1,3 	
RICAVI TARIFFARI ROMAGNA Le prestazioni riconosciute 2021, pari a 28,3 mln, si presume si mantengano stabili nel 2022/23 a fronte di un erogato pari a 31,5 nel 2021 e 32,7 nel 2022 (+ 1,2).	
15	

Il Direttore illustra poi la proposta di utilizzo della riserva per ricerca indipendente, da sottoporre alla preventiva autorizzazione dell’Assemblea, con l’ausilio delle slide di seguito riportate. In sintesi, la proposta è quella di “stornare” l’intera riserva per ricerca indipendente disponibile a fine 2022, pari a 2,034 mln di euro, in appositi fondi nel passivo patrimoniale destinati al cofinanziamento nel triennio 2023-2025 di progetti di

Medicina Nucleare e di Terapie cellulari avanzate, come dettagliato nelle tabelle contenute nelle slide di seguito riportate. Come riportato nella stessa slide, il patrimonio netto dell'Istituto manterrebbe anche dopo questa manovra un valore congruo, pari all'ammontare del capitale sociale (20 mln), oltre alla riserva legale (4 mln) e a una riserva statutaria generata da utili di esercizi precedenti per ulteriori 2,8 mln di euro. In ogni caso la Direzione Scientifica ha intenzione di presentare a bandi competitivi i progetti di specie, e l'eventuale reperimento di ulteriori fondi permetterebbe la riconversione di quote dei fondi per ricerca indipendente su ulteriori progettualità.

5 Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente					
PROGETTI DI RICERCA INDIPENDENTE - COSTI E PROPOSTE DI COPERTURA					
TRIENNIO 2023-2025 / COSTI EMERGENTI	Ricerca indipendente Medicina Nucleare		Ricerca indipendente ATMP		totale
	ARTHE e IART	LUST, FAPI, LU Basket	Studi ATMP - WP2 (BCMA, CD19, GD2, ovaio, pancreas)	Studi ATMP - WP4 (TIL+IL2)	
Personale da reclutare	495.000		240.000		735.000
Avidina, Biotina, radiofarmaci, altri costi emergenti	1.425.000				1.425.000
Consumabili FAPI		52.000			52.000
Consumabili LUST		345.000			345.000
Consumabili Basket PSMA		378.000			378.000
Consumabili ATMP			770.000	574.000	1.344.000
Acquisizione brevetti Avidinox - Immuno PDL1			50.000		50.000
TOTALE COSTI	2.695.000		1.634.000		4.329.000
Fondi vincolati su ricerca Medicina Nucleare	454.463				454.463
Fondo PNRC ATMP			1.000.000		1.000.000
Fondo Ricerca indipendente IRST	1.400.000		634.000		2.034.000
A carico IRST / Bil. Prev. 2023: € 280.000	840.537				840.537
TOTALE COPERTURE	2.695.000		1.634.000		4.329.000

(*) Avviato fundraising, anche con partecipazione a bandi competitivi

5 Approvazione Bilancio Preventivo 2023 con utilizzazione fondi riserva per progetti di ricerca indipendente					
Cofinanziamento dei progetti di ricerca indipendente con Fondo Ricerca					
		2023	2024	2025	totale
Medicina Nucleare	Consumabili	450.000 €	717.000 €	717.000 €	
	Personale	67.000 €			
ATMP	Consumabili	83.000 €			
	Personale				
TOTALE		600.000 €	717.000 €	717.000 €	2.034.000 €

Programmato l'intero utilizzo del fondo ricerca indipendente nel prossimo triennio. Patrimonio al 31/12/2022 (con risultato 2022 ipotizzato a zero):

- Capitale sociale versato 20,000 mln
- Riserva legale 4,000 mln
- Altre riserve 2,845 mln
- **Riserva ricerca indep. 2,034 mln**

TOTALE 28,879 mln

Il Presidente apre la discussione.

La Consigliera dott.ssa Marzia Cavazza evidenzia come il preventivo sia di fatto in perdita, stante la copertura attraverso entrate straordinarie, per loro natura da non considerare a preventivo in quanto tipicamente si manifestano nel corso dell'esercizio, mentre laddove si siano già manifestate va valutato se, non essendo ancora chiuso il bilancio 2022, debbano essere ricomprese nell'esercizio trascorso. Apprezza comunque la prudenza nella valutazione a preventivo delle poste di bilancio, e ritiene che stante la situazione sia necessario un continuo monitoraggio dell'andamento economico nel corso dell'esercizio 2023. Interviene la dr.ssa Preti, presidente del Collegio Sindacale, che suggerisce di realizzare un focus sulle entrate straordinarie, delle quali tra l'altro andrà fatta menzione in nota integrativa al Bilancio 2022, e raccomanda di affiancare al monitoraggio economico anche quello finanziario e dei flussi di cassa.

Interviene la Consigliera dr.ssa Lisi che sottolinea la situazione economica critica del contesto sanitario regionale, dal quale IRST, anche in quanto società controllata da

Regione e AUSL Romagna, non può non essere influenzata, e in questo quadro dà una valutazione complessivamente positiva del preventivo presentato.

Il Consigliere prof. Paletta invita a valutare quanto ci sia di strutturale e quanto di contingente nella perdita operativa 2023, adottando una prospettiva pluriennale che tracci gli scenari economici e finanziari e la pianificazione fino al 2025.

Il Presidente concorda e accoglie le indicazioni pervenute, in particolare rispetto al monitoraggio ancora più sistematico, rispetto a quanto già in atto, dell'andamento economico e finanziario, e all'opportunità di prospettare scenari di medio periodo, nonostante l'estrema incertezza del contesto macroeconomico, sociale e geopolitico.

Interviene poi il dr. Martelli che da un lato sottolinea il dato gestionale più preoccupante, ovvero la riduzione attesa della mobilità extra Romagna, dall'altro il fatto che non ci sia complessivamente una recessione di ricavo ovvero di "valore della produzione", quanto un problema di suo riconoscimento da parte Ausl, stante le citate criticità di contesto regionale. Sottolinea infine le potenzialità dei progetti di ricerca indipendente che di seguito verranno descritti dal Direttore Scientifico, in termini sia di possibile accesso a bandi competitivi sia di sviluppo di linee di attività innovative che possono generare attrattività extra Romagna.

Il Presidente cede la parola al prof. Martinelli, che illustra i progetti che si propone di co-finanziare con la riserva per la ricerca indipendente, dei quali si riporta nel seguito il contenuto delle slide presentate.

Quanto ai progetti di Medicina Radiometabolica 2023-2026, gli sviluppi della teranostica e della terapia personalizzata hanno aperto interessanti scenari nelle procedure diagnostiche e nei trattamenti di molte neoplasie mediante utilizzo di radiofarmaci. La sintesi di nuovi radiofarmaci e la possibilità di poter utilizzare traccianti al tempo stesso ad uso diagnostico e terapeutico consente di operare scelte che vanno nella direzione della medicina di precisione. Abbiamo radiofarmaci approvati in Italia (o in attesa) quali: 177Lu-Dotatate per il trattamento delle neoplasie neuroendocrine del tratto gastro-entero-pancreatico G1-G2; 223 Ra per il trattamento delle lesioni metastatiche scheletriche in pazienti con mCRPC in assenza di lesioni viscerali; 177Lu-PSMA con indicazioni al trattamento di pazienti con mCRCP. Esistono numerose evidenze scientifiche che dimostrano che in altri setting di pazienti questi

farmaci sono efficaci per cui è possibile eseguire le terapie all'interno di sperimentazioni cliniche spontanee.

La nuova Normativa Europea sulle sperimentazioni cliniche limita lo sviluppo della ricerca accademica in questo campo, poiché la produzione dei radiofarmaci è prevista in GMP. Da sempre IRST sviluppa attività di ricerca sul cancro in radiometabolica. La nuova radiofarmacia sarà un volano importante per lo sviluppo di nuovi traccianti a scopo terapeutico e porrà l'IRST in posizione leader per le sperimentazioni no-profit e profit, e possibile partner per aziende intenzionate ad investire nel campo dei radiofarmaci. In attesa dell'avvio della radiofarmacia, sono stati inviati agli Enti regolatori, 6 studi no-profit di terapia radiometabolica rivolti a pazienti con carcinoma della mammella e della prostata.

In particolare, sono stati proposti:

1) LU-BASKET: il PSMA, enzima espresso dalle cellule neoplastiche della prostata, è un indicatore utile in questo istotipo tumorale. La possibilità di essere marcato con traccianti utili in PET e isotopi di tipo terapeutico lo rende ideale per scopi teranostici. Il PSMA è anche un tracciante di neoangiogenesi espresso in numerose neoplasie con possibile utilizzo anche nel tumore della mammella, vescica, tiroide, colon. Scopo dello studio è quello di offrire questa terapia ai pazienti con carcinoma della prostata in indicazioni diverse rispetto a quelle registrate e in altre tipologie di tumore, resistenti alle terapie standard.

2) LUST: le capacità diagnostiche nel tumore prostatico evidenziano in modo precoce la malattia metastatica: la forma "oligometastatica" apre prospettive terapeutiche di radioterapia stereotassica con possibile trattamento mirato con riduzione della necessità di terapie sistemiche per lo più ormonali. Il protocollo in questione si propone di valutare l'efficacia di un'azione combinata di radioterapia stereotassica e di terapia radiometabolica con 177-Lu-PSMA nel controllo della malattia in pazienti oligometastatici da carcinoma della prostata.

3) ARTHE: la diagnosi delle lesioni mammarie non palpabili prevede una agobiopsia ecoguidata o in stereotassi, consentendo l'escissione completa della lesione nel 30% delle pazienti che è libero da malattia nell'istologico post-intervento. Si è ipotizzato di associare una terapia con radionuclidi per aumentare la percentuale di casi liberi da malattia dopo biopsia escissionale. Il radiofarmaco, un composto di avidina-biotina

marcata con ⁹⁰Y, è inoculato nel sito della biopsia, per eliminare le cellule tumorali e l'eventuale malattia microscopica residua.

Lo studio di fase I si pone quale obiettivo primario la valutazione della sicurezza e l'attività antitumorale preliminare.

4) IART: in presenza di una neoplasia della mammella in fase iniziale, il trattamento standard è la mastectomia o chirurgia conservativa del seno interessato e radioterapia. Lo studio prevede l'utilizzo del complesso avidina-biotina-⁹⁰Y in alternativa alla radioterapia in donne operate per carcinoma della mammella T1-T2 di dimensioni inferiori a 3 cm, con l'obiettivo primario di valutare la capacità di prevenire la recidiva locale dopo chirurgia conservativa. Il trattamento in studio garantirebbe l'esecuzione di una radioterapia dopo l'intervento in unica soluzione, con impatto sulla qualità di vita e sui costi.

5) FAPI BASKET: la crescita e la diffusione del tumore sono determinate dalle cellule tumorali e dai componenti non maligni della lesione, che creano il "microambiente tumorale". Una sottopopolazione di fibroblasti "associati al cancro" sono coinvolti nella crescita, migrazione e progressione del tumore presentando un bersaglio per la diagnosi e la terapia antitumorale. Caratteristica distintiva dei fibroblasti associati al cancro è l'espressione di una glicoproteina attivante i fibroblasti (FAP), legata alla membrana: la sintesi di radiofarmaci basati su inibitori della FAP (FAPI) marcati con isotopi a scopo diagnostico e terapeutico, consente di disporre un agente promettente per la valutazione di molti istotipi tumorali. Lo studio si propone di valutare l'accuratezza diagnostica della PET con ⁶⁸Ga-FAPI nell'individuazione dell'espressione della FAP in vari istotipi tumorali, primo passo per un successivo studio terapeutico utilizzando il FAPI marcato con ¹⁷⁷Lu o ⁹⁰Y.

Quanto ai progetti di sviluppo di nuovi ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Product) sono considerati i farmaci più innovativi e promettenti per il trattamento di alcune gravi patologie che hanno poche o nulle opzioni terapeutiche, quali malattie genetiche, malattie croniche e tumori.

Negli ultimi anni, sono aumentati in maniera significativa gli studi clinici che utilizzano ATMP per il trattamento dei tumori; ad oggi si possono rilevare più di mille studi (fonte ClinicalTrials.gov) che utilizzano CAR-T cell, linfociti T citotossici, linfociti infiltranti il tumore, cellule NK, cellule dendritiche, cellule mesenchimali, fibroblasti. I prodotti di

terapia avanzata consentono importanti miglioramenti nella qualità della vita dei pazienti e in alcuni casi, come alcuni tipi di cancro, fanno la differenza tra la vita e la morte. In oncoematologia il successo più brillante è rappresentato dalla terapia con cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR) nelle neoplasie ematologiche resistenti mentre tra le terapie cellulari di maggior successo nei tumori solidi degli adulti sicuramente troviamo i TIL (linfociti infiltranti il tumore). E' di recentissima pubblicazione sul New England Journal of Medicine l'articolo che riporta i dati di uno studio di fase III nel melanoma metastatico che dimostra un vantaggio sia in ORR sia in PFS (ed un trend per l'OS) della terapia con TIL vs lo standard terapeutico Ipilimumab. Il panorama delle terapie avanzate per i tumori solidi è in netta espansione in tutti gli ambiti, anche se probabilmente l'approccio futuro e vincente in questo campo sarà dato dalla combinazione di diverse strategie terapeutiche combinate o dal design di prodotti "ad personam".

Attualmente in IRST è autorizzata la produzione del prodotto a base di Cellule dendritiche autologhe con attivi i seguenti studi clinici sperimentali:

ABSIDE: patologia Melanoma, EudraCT number 2012-001410-41.

COREVAX: patologia carcinoma del colon retto, EudraCT number: 2015-000894-11

MESOVAX: patologia mesotelioma, terapia di associazione con Pembrolizumab EudraCT number: 2018-000500-42

RaC-Ad: patologia Head&Neck , tumori neuroendocrini e sarcomi dei tessuti molli EudraCT number: 2019 -000793-27

Combi G Vax: patologia glioblastoma, EudraCT number: 2020-003755-15

E' in programma la richiesta di una seconda autorizzazione per la produzione di cellule CAR-T in un'altra officina adibita alla manipolazione di MOGM.

Linfociti infiltranti il tumore (TIL): il processo produttivo sviluppato avviene a partire da tessuto tumorale autologo che viene disgregato in piccoli frammenti, i quali mantenuti in adeguato terreno di coltura permettono la migrazione in soluzione dei TIL. La sospensione cellulare così ottenuta viene ulteriormente espansa in presenza di alte dosi di interleuchina 2 (IL-2) fino ad ottenere una concentrazione ritenuta clinicamente rilevante. L'ottimizzazione del processo prevede il successivo trasferimento tecnologico e scale-up produttivo con lo scopo di garantire un adeguato trattamento dei pazienti mediante l'implementazione di una nuova piattaforma produttiva. L'utilizzo dei TIL in

protocolli clinici è previsto per tutti i tumori solidi in combinazione ai nuovi farmaci immunomodulanti già ampiamente utilizzati in pratica clinica (es. anticorpi antiPD1/PDL1, antiCTLA4, antiLAG3 etc...) e con le nuove proteine di fusione selettive per i recettori nonAlfa dell'IL2 a sostituire il proleukin.

Cellule Natural Killer (NK) ingegnerizzate e non: nell'ottica della generazione di prodotti cellulari off-the-shelf allogeneici sta emergendo, soprattutto grazie a studi condotti pionieristicamente da alcune delle più prestigiose istituzioni accademiche internazionali, un nuovo approccio che al posto di utilizzare linfociti T modifica le cellule Natural Killer (NK). Questa strategia alternativa combina l'efficacia terapeutica ad una riduzione degli effetti collaterali associati alla terapia CAR-T ossia la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità e associati all'allo-trapianto cioè la Graft-versus-Host-Disease (GvHD) e il rigetto. L'uso di cellule Nk ingegnerizzate e non garantisce inoltre un abbattimento dei tempi di attesa e dei costi produttivi rendendo maggiormente fruibile e realizzabile tale tipo di terapia. Attualmente siamo in fase di definizione e messa a punto della piattaforma produttiva.

Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs): questa linea sperimentale è appena nata ed ha come rationale quello di poter creare a master cell bank di iPSCs che potrà servire come base per differenziare queste staminali in cellule immunitarie, tipo NK, oppure per la rigenerazione di tessuti.

DC react: nell'ottica di creare un prodotto cellulare autologo cui possano accedere un maggior numero di pazienti, stiamo allestendo una piattaforma per ottenere un pool di linfociti reattivi in vitro mettendo in co-coltura il vaccino a cellule dendritiche pulsate con omogenato tumorale autologo e i PBMC da sangue periferico. I linfociti così attivati verranno poi espansi e somministrati ai pazienti con le stesse modalità dei TIL. Questo prodotto avrà il vantaggio, rispetto ai TIL di poter trattare anche pazienti con infiltrato tumorale scarso o assente e rispetto al vaccino DC, attualmente in uso, di non dover raccogliere un grande quantitativo di materiale tumorale e di non dover sottoporre i pazienti ad una aferesi perché saranno necessari solo una biopsia (e non un intervento chirurgico) ed un prelievo di sangue per allestire il vaccino singolo per la co-coltura.

CAR-T: Attualmente è stato messo a punto il processo produttivo dei CAR-T cells anti-CD19 ed è in fase di redazione il protocollo clinico su pazienti onco-ematologici. La piattaforma produttiva permetterà, cambiando solamente il vettore lentivirale, la

possibile produzione di altri CAR-T cells (dual -Car), modificando il loro bersaglio molecolare, rendendo possibile anche trattamenti per tumori solidi, come il neuroblastoma, glioblastoma, tumore del pancreas ecc.

Inoltre, verrà esplorata anche la possibilità di sostituire od integrare altri sistemi di gene editing, al fine di migliorare l'efficacia, la persistenza e la tossicità di questi trattamenti.

Nel panorama nazionale, a parte l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, non vi è altra struttura in grado di poter produrre queste tipologie di Terapie Cellulari.

A conclusione dell'esposizione il Presidente ringrazia il Direttore Scientifico e chiude l'informativa di cui al presente punto, ribadendo gli impegni e le indicazioni emerse nella discussione e rimarcando come sarà richiesto alla successiva Assemblea dei Soci autorizzazione all'utilizzo del Fondo Ricerca Indipendente per l'importo di 2,034 milioni.

....

Il Presidente

Prof. Renato Balduzzi

Il Segretario

Dott.Davide Gallegati