

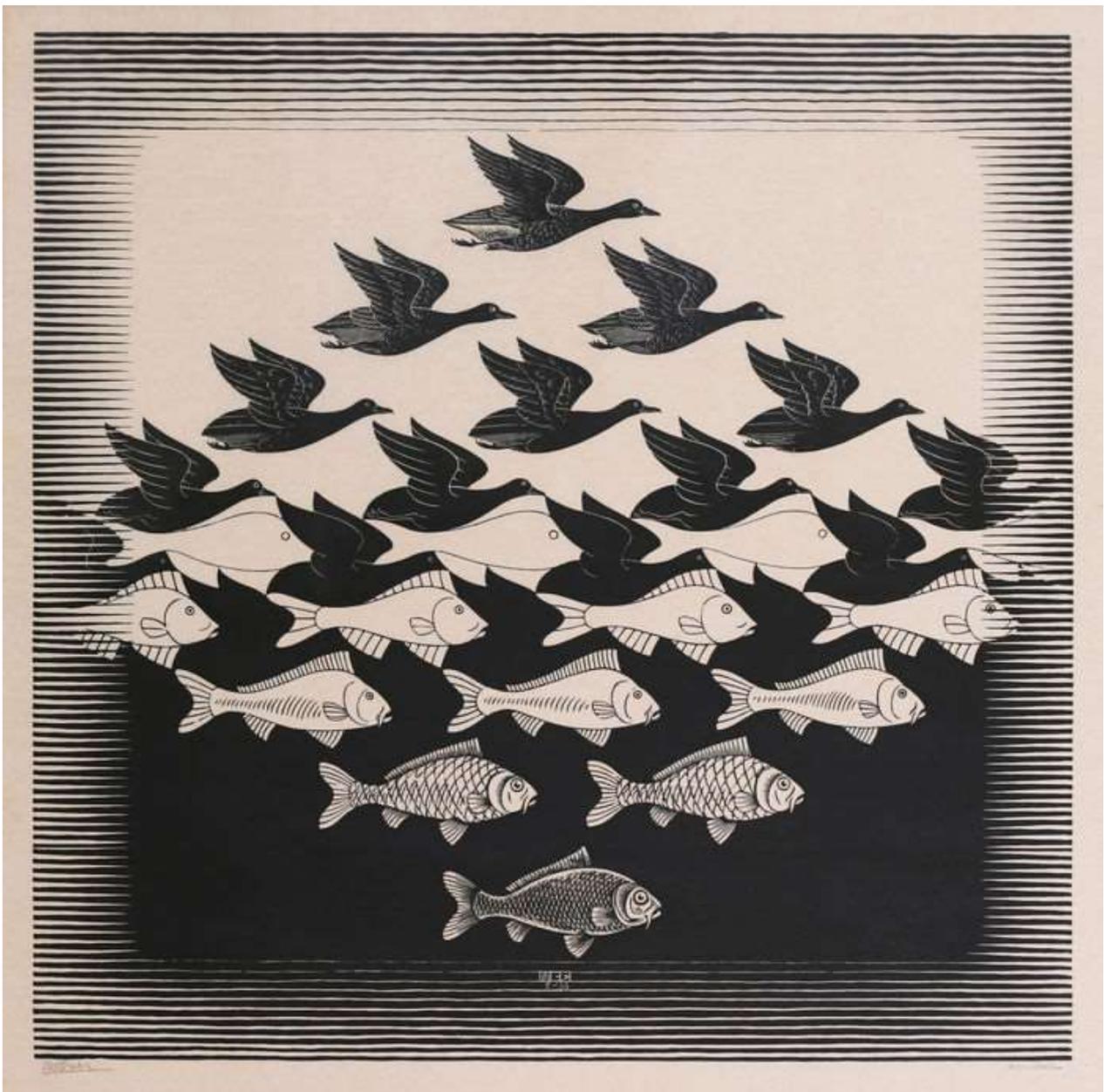


**fondazione GIMEMA** onlus

per la promozione e lo sviluppo della ricerca scientifica  
sulle malattie ematologiche. **FRANCO MANDELLI**

# Relazione di Missione

*Anno 2020*



*Escher, Cielo e Acqua. 1938*

## SOMMARIO

---

1	INTRODUZIONE .....	3
2	TREND FINANZIARIO E PATRIMONIALE.....	4
3	RENDICONTO GESTIONALE 2020 .....	7
	3.1 <i>Gestione Caratteristica</i> .....	7
	3.1.1 Proventi Caratteristici .....	8
	3.1.2 Oneri Caratteristici.....	20
	3.2 <i>Gestione Finanziaria e Straordinaria</i> .....	24
	3.3 <i>Contributo volontario annuale</i> .....	25
4	PROGRAMMAZIONE 2021.....	26
5	STUDI CLINICI E PROGETTI PROMOSSI DA GIMEMA.....	27
	5.1 <i>Problematiche dovute alla pandemia</i> .....	28
	5.2 <i>Risultati</i> .....	31
	5.3 <i>Reti Di Laboratorio</i> .....	36
	5.3.1 ITALLAB .....	38
6	STUDI CLINICI E PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON TERZI .....	39
	6.1 <i>Progetti In Collaborazione Con Altri Enti</i> .....	39
	6.2 <i>Progetti In Collaborazione Con Altre Fondazioni</i> .....	39
	6.3 <i>Progetti Per Conto Di Terzi</i> .....	40
7	ATTIVITÀ COLLEGATE ALLA RICERCA.....	42
	7.1 <i>Laboratori Di Chimica Clinica</i> .....	42
	7.2 <i>Attività Di Monitoraggio</i> .....	43
	7.3 <i>Master</i> .....	43
8	ATTIVITÀ GENERALE E ISTITUZIONALE GIMEMA .....	45
	8.1 <i>Area Comunicazione</i> .....	45
	8.2 <i>Area IT</i> .....	46
	8.2.1 Hardware .....	46
	8.2.2 Software .....	47
	8.2.3 Sistemi .....	47
	8.3 <i>Area Amministrazione</i> .....	48



# 1 INTRODUZIONE

---

La missione della Fondazione GIMEMA è quella di condurre, in Italia, la ricerca sulle malattie ematologiche dell'adulto, intendendo con il termine ricerca tutti gli studi epidemiologici, biologici e clinici atti a verificare, migliorare e a standardizzare le metodologie diagnostiche e le terapie specifiche, da utilizzare nelle diverse entità nosologiche nonché gli studi volti a valutare le problematiche di natura etica, psicologica e sociale, che a tali procedure diagnostiche e terapeutiche possono essere correlate.

Le attività relative allo scopo di cui sopra vengono coordinate e svolte dal Centro Dati, che assicura alla Fondazione di svolgere ricerca secondo i più elevati *standard* internazionali e secondo le normative vigenti; il coordinamento riguarda la Rete dei Centri di Ematologia GIMEMA, a cui nel 2020 hanno partecipato 77 Centri Effettivi e 52 Centri Aderenti, presenti e attivi nella clinica e nella ricerca in tutte le Regioni italiane.

Le linee di ricerca attualmente attive sono: Leucemie Acute; Leucemia Mieloide Cronica; Sindromi Linfoproliferative Croniche; Sindromi Mieloproliferative Croniche; Sindromi Mielodisplastiche; Mieloma Multiplo; Emostasi e trombosi; Qualità della Vita; Anemie e Piastrinopenie; Malattie Rare non neoplastiche di interesse ematologico.

Il Centro Dati è dotato di un sistema di qualità che soddisfa i requisiti sia delle Norme ISO sia delle *Good Clinical Practice*; ha altresì ottenuto la certificazione ECRIN (*The European Clinical Research Infrastructure Network*).

La presente Relazione di Missione riporta le informazioni sulla attività 2020, e precisamente:

- Studi clinici e progetti di cui la Fondazione è promotrice e che vengono gestiti dal Centro Dati;
- Studi clinici e progetti svolti in collaborazione o promossi da Enti terzi, per i quali il Centro Dati ha avuto incarichi nella gestione;
- Attività generali e istituzionali della Fondazione.

*Ab initio*, quale "traduzione economica" delle stesse aree d'intervento - ovvero evidenza delle pratiche di gestione delle risorse - si propone l'analisi del *trend* economico, patrimoniale e finanziario 2018-2020 e una analisi delle macro dimensioni del Bilancio di Esercizio 2020.



## 2 TREND FINANZIARIO E PATRIMONIALE

A consuntivo 2020 si rilevano Proventi totali per 5.166.484 euro (-8,7% rispetto al 2019) e Oneri totali per euro 5.081.435 (-9% rispetto al 2019): pertanto, il risultato d'esercizio è di nuovo positivo e pari a euro 85.049.

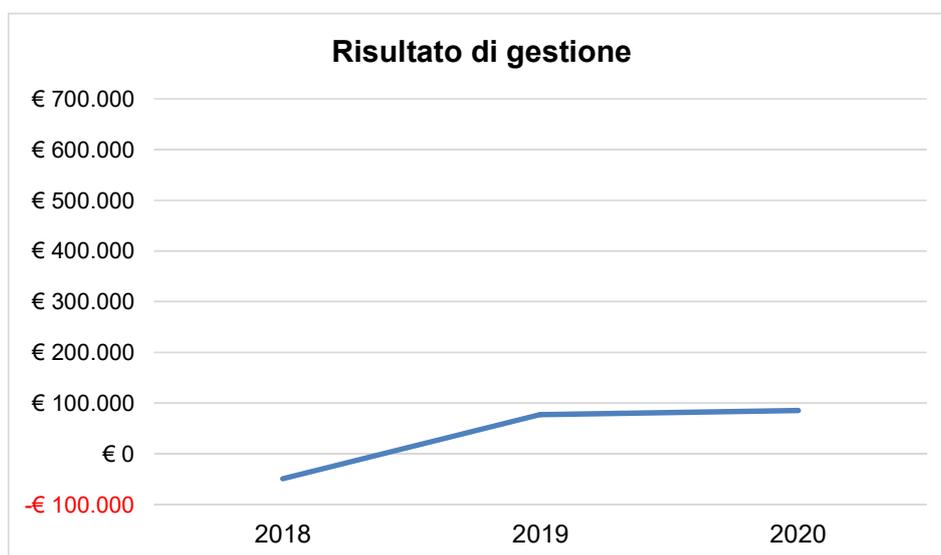
Nel 2018 il Consiglio Direttivo ha ri-determinato il fondo associativo in 400.000 euro, quale patrimonio indisponibile congruo al dimensionamento conseguito dalla Fondazione. A marzo 2020 l'importo equivalente al Fondo associativo è stato investito in BTP Italia.

**Tabella 1. Andamento economico-patrimoniale 2018-2020**

<b>Trend</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Fondo associativo	€ 400.000	€ 400.000	€ 400.000
Risultato della gestione	-€ 49.371	€ 77.538	€ 85.049
Riserva risultati anni precedenti	€ 144.920	€ 95.549	€ 173.087
<b>Patrimonio netto</b>	<b>€ 495.549</b>	<b>€ 573.087</b>	<b>€ 658.136</b>

Il risultato positivo 2020 incrementa il patrimonio netto di un eguale valore, portandolo al 31/12/2020 a 658.136 euro, così come la parte di patrimonio netto eccedente il Fondo Associativo e costituita dalla sommatoria dei risultati di gestione "storici" (€ 258.136), disponibile fino a decisione del Consiglio Direttivo di assegnazione anche parziale a progetto / attività tipica, fatto salvo dovesse emergere esercizio con risultato negativo.

**Grafico 2. Andamento risultato della gestione 2018-2020**



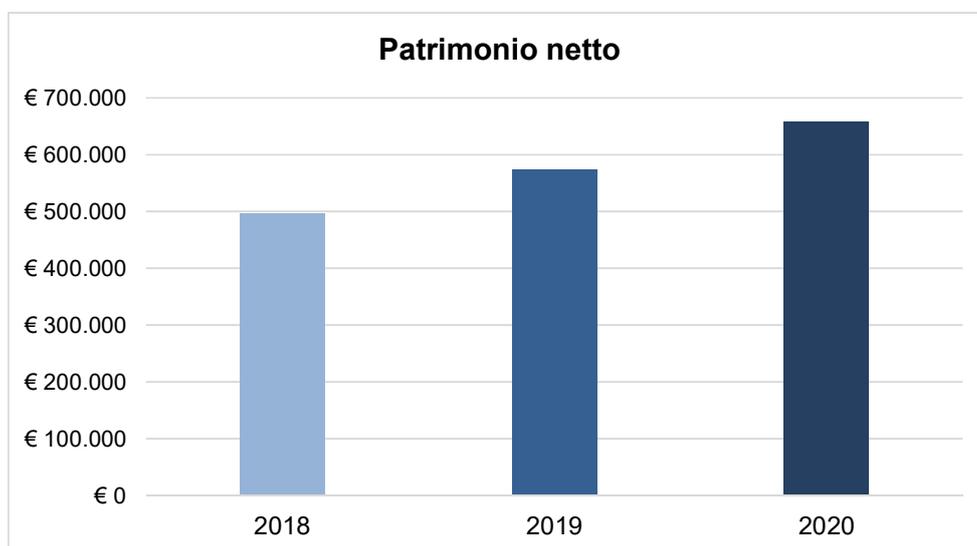
La straordinarietà dell'anno 2020, causa pandemia da Sars-Cov2, ha fatto registrare un rallentamento inevitabile dei progetti in essere, che ha comportato, sul versante dei ricavi, circa un milione di "fatturato" in meno, rispetto alla programmazione, con particolare difficoltà nel raggiungimento dei *target* di arruolamento pazienti, per la nota pressione sugli Ospedali di SSN; a ciò ha corrisposto un coerente calo degli oneri di progetto e, in particolare, degli accantonamenti di specie (oltre 600 mila euro in meno, rispetto al 2019).

Nonostante ciò e a maggior ragione, è importante sottolineare il conseguimento dell'obiettivo "risultato positivo della gestione", sostanzialmente dovuto a:

- l'incremento del 34,6% dei “Contributi Istituzionali”, impiegabili tutti nell’esercizio, per l’aumento dei costi fissi (+8%, si veda a seguire Tabella 12.) e a copertura degli studi Covid, condotti da GIMEMA con proprie risorse;
- l'azione di *due diligence* sui conti di Stato Patrimoniale, avviata dall’esercizio 2019, *post* internalizzazione della contabilità, che per il 2020 ha riguardato la ristrutturazione del *Fondo ferie non godute*, “calmierando” il già notevole aumento del costo del personale (sarebbe stato +22% rispetto al +17% a Conto Economico 2020) e il ri-calcolo del *Credito IRAP*, che a Conto Economico ha fatto emergere una sopravvenienza attiva per gli anni 2016, 2017, 2018, 2019 pari a 57.610 euro, a fronte di una sopravvenienza passiva per IRAP 2019 di 35.546 euro, conseguente il chiarimento definitivo avvenuto a fine anno, che l’esenzione per gli Enti non commerciali ex articolo 24 del Decreto Rilancio riguardava la sola rata di giugno.

È necessario rilevare subito che, per le attività di *due diligence* condotte di cui sopra, si tratti di risultati *una tantum*.

**Grafico 3. Andamento del patrimonio netto GIMEMA 2018-2020**



In questi anni, il recupero e l’implementazione della solidità patrimoniale si sono accompagnate al miglioramento della posizione finanziaria e del *cash-flow* operativo, in totale assenza di indebitamento finanziario per la Fondazione, sia di breve sia di medio lungo termine: a evidenza meramente esemplificativa e non esaustiva, si riporta che al 31/12/2020 la voce di Stato Patrimoniale *Disponibilità liquide* è di euro 3.815.286 (vs 3.141.908 euro nel 2019) e la disponibilità liquida media mese è stata di euro 3.562.599 (vs 2.377.885 euro nel 2019). Tali importanti risultati sono stati conseguiti grazie - innanzi tutto - allo sviluppo delle attività tipiche e delle attività connesse all’ambito delle progettualità di ricerca (anche assistenziali), sostenute da buone pratiche di gestione finanziaria, tese a sincronizzare l’efficientamento della gestione economica e l’efficientamento della gestione finanziaria.

Come evidente nello Stato Patrimoniale, le consistenti passività della Fondazione sono per la quasi totalità “impegni” di spesa su Progetti per i quali sono stati già ricevuti finanziamenti (oltre 4,8 milioni di euro), a fronte dei quali stanno in primo luogo le rilevanti disponibilità liquide dell’attivo patrimoniale.

Si può pertanto ribadire che:

1. la dinamica dei flussi di entrata e uscita della Fondazione è potenzialmente vantaggiosa dal punto di vista finanziario (quota parte dei contributi vengono di norma ricevuti prima dello svolgimento delle attività e, quindi, del pagamento ai "fornitori"), e ciò è stato ottenuto in questi ultimi anni, messo a valore e ottimizzato dalla gestione finanziaria;
2. la gestione di bilancio per competenza - e non per cassa - si dimostra cruciale per evitare fenomeni di "illusione finanziaria" e i rischi gestionali connessi, in particolare negli anni di incremento dei proventi e degli incassi;
3. il fenomeno descritto al primo punto può diventare un segnale parzialmente negativo laddove derivi da un rallentamento nella capacità e tempestività di spesa nelle attività tipiche, per le quali la Fondazione esiste. Come si vedrà nel seguito questo in parte accade per il 2020, stante il condizionamento sulle attività della Fondazione della pandemia, e andrà monitorato per gli anni a venire.



## 3 RENDICONTO GESTIONALE 2020

---

Il *Rendiconto Gestionale 2020* propone la declinazione a proventi/ricavi e oneri/costi, che rappresenta - in modo veritiero, chiaro, corretto e trasparente - i valori monetari, secondo una classificazione utile a descrivere nella presente *Relazione*:

- l'evoluzione delle attività del GIMEMA, aderendo pienamente al principio della continuità di applicazione dei modelli e dei criteri;
- le modalità con le quali sono acquisite le risorse;
- la correlazione tra proventi finalizzati a singoli protocolli e costi diretti dei medesimi (principio di competenza economica);
- i proventi non finalizzati, impiegati per sostenere i progetti senza contributo dedicato - anziché con contributo a copertura parziale - e i costi di funzionamento del GIMEMA.

Lo schema è articolato per le aree gestionali degli enti *no profit*, corrispondenti a segmenti di attività omogenei, che per il GIMEMA sono i seguenti:

1. **attività tipica, ovvero di istituto** - trattasi delle attività svolte dall'ente *no profit* seguendo le indicazioni previste dallo Statuto. Per il GIMEMA precipuamente è la Ricerca e, con riferimento allo schema di bilancio, si distinguono: 1.1 *Proventi per finanziamento Progetti* e 1.1 *Oneri per Progetti*, quando i protocolli di ricerca GIMEMA hanno un fondo dedicato, derivante da accordo con Casa Farmaceutica o Ente terzo, anziché donazione liberale con destinazione vincolata *ex ante*, a copertura - o a copertura parziale - dei costi diretti; 1.2 *Contributi istituzionali* e 1.2 *Oneri per Progetti di Ricerca*, che comprendono tutti i ricavi non finalizzati a singoli protocolli, bensì destinati precipuamente a sostenere i progetti senza fondo dedicato (costi 1.2), a coprire i progetti cofinanziati (eventuali sbilanci proventi/oneri 1.1) e i costi di funzionamento;
2. **attività connessa, ovvero accessoria** - trattasi di attività diverse da quella istituzionale e complementare alla stessa, in grado di garantire altresì all'ente *no profit* risorse utili a perseguire le finalità istituzionali espresse dallo Statuto, e sono comprese nell'aggregato 2) *Proventi da attività connesse* e *Oneri da attività connesse*;
3. **attività di gestione finanziaria, patrimoniale e straordinaria** - trattasi delle attività inerenti la gestione dei flussi finanziari e patrimoniali, strumentali rispetto all'attività istituzionale, e delle sopravvenienze attive e passive di esercizio, comprese nell'aggregato 3) *Proventi finanziari e straordinari* e *Oneri finanziari e straordinari*;
4. **attività di supporto generale** - trattasi delle attività di direzione e conduzione dell'ente, che garantiscono il permanere delle condizioni organizzative di base e ne assicurano la continuità, comprese nell'aggregato 4) *Oneri della Gestione ordinaria*.

### 3.1 GESTIONE CARATTERISTICA

La gestione caratteristica è la rappresentazione contabile, ordinata e trasparente delle dinamiche gestionali condotte direttamente dall'ente, per realizzare continuativamente il suo scopo e i processi di funzionamento.

La gestione caratteristica della Fondazione è agita per mantenere/incrementare il livello delle risorse reperite e mantenere/incrementare gli impieghi e gli *outcome* nella Ricerca e nelle altre attività e progettualità collegate.



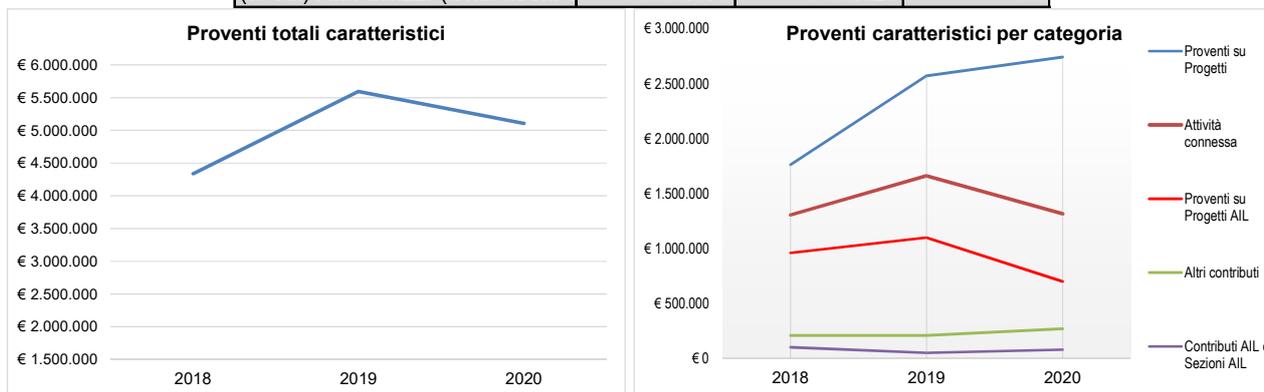
In tal senso, va interpretato il risultato della gestione caratteristica 2020, pari a 220.093 euro, decisamente migliore rispetto al risultato finale di cui sopra, in ragione degli oneri straordinari che risultano anche quest'anno significativi (€ 195.106) pur comprendendo "positivamente" un accantonamento a Fondo rischi pari a 100 mila euro, fondo azzerato nel 2019.

### 3.1.1 Proventi Caratteristici

A consuntivo 2020 si rilevano Proventi caratteristici per 5.106.423 euro, con un decremento del -8,7%, rispetto all'esercizio precedente, variazione percentuale sovrapponibile a quella del totale di bilancio di cui sopra, in quanto la componente dei proventi non caratteristici nei due esercizi quasi si equivale (60.062 euro nel 2020 vs 66.768 euro nel 2019).

**Tabella e Grafici 4. Andamento Proventi caratteristici 2018-2020**

<b>Trend Proventi</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Proventi su Progetti	€ 1.763.879	€ 2.571.883	€ 2.742.873
Attività connessa	€ 1.306.436	€ 1.662.656	€ 1.314.697
Proventi su Progetti AIL	€ 960.000	€ 1.100.000	€ 700.000
Altri contributi	€ 207.545	€ 207.650	€ 268.770
Contributi AIL e Sezioni AIL	€ 101.493	€ 51.444	€ 80.083
<b>Totale proventi caratteristici</b>	<b>€ 4.339.353</b>	<b>€ 5.593.633</b>	<b>€ 5.106.423</b>
Totale compreso proventi straordinari	€ 4.423.112	€ 5.660.402	€ 5.166.484
(di cui) Utilizzi su progetti	€ 412.253	€ 414.394	€ 519.335
(di cui) Utilizzi su attività connesse	€ 50.000	€ 111.600	€ 63.437
(di cui) Altri utilizzi (fondi rischi e)	€ 83.579	€ 66.421	€ 0



Il decremento dei Proventi a consuntivo 2020 è dovuto sia all'attività connessa, il cui valore registra un -21% sul 2019, sia all'attività tipica, il cui valore registra un -6,24% sul 2019.

Nel 2020 - a stabilità della condizione di una sola quota imputata all'esercizio di 5xmille AIL / MIUR (523.047 euro nel 2020 e 517.267 euro nel 2019, mentre nel 2018 furono imputate 2 edizioni), il contributo AIL Nazionale e Sezioni AIL cala del -32,25%, rispetto al 2019, per le seguenti ragioni:

- AIL Nazionale ha cofinanziato un solo progetto con lascito di 50 mila euro (vs i 3 lasciti destinati alla ricerca nel 2019, per un importo pari a € 300.000);
- AIL Treviso, così come previsto dal piano delle *tranche* di co-finanziamento AML Adrenomedullina e NP 19-326 APL Paros, ha erogato 150 mila euro complessivi (vs i 300 mila euro delle *tranche* 2019).

Ciò detto, merita di essere segnalato che i contributi "spontanei" delle Sezioni AIL nel 2020 aumentano del 67%, da 34.177 euro nel 2019, a 57.036 euro nel 2020.

Il Consiglio Direttivo nella seduta del 27 gennaio 2020 ha deliberato di destinare la quota 2019 del 5 per mille AIL / MIUR, edizione 2017 (per GIMEMA pari a € 517.267) come di seguito:



- 50 mila euro Nuova Proposta 18-296 AML Forme familiari;
- 50 mila euro Progetto AML 1919 Ameliorate;
- 17.267 euro per costi di funzionamento e costi indiretti di progetto;
- 400 mila euro riservati al Bando Fondo per le idee, III edizione 2020.

A metà novembre 2020, GIMEMA ha dato conto ad AIL Nazionale della quota di cui sopra, ai fini della complessiva rendicontazione istituzionale al MIUR, e prodromica alla erogazione della quota 2020 5 per mille AIL / MIUR, edizione 2018 (per GIMEMA pari a € 523.047).



## Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

### Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della Ricerca Uff. V.

<p><b>Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017</b> Enti della Ricerca Scientifica</p>
<p>Ente: FONDAZIONE GIMEMA - Franco Mandelli ONLU Codice fiscale: <b>97154650580</b> Indirizzo sede legale: <b>via Casilina, n. 5, 00182 Roma</b></p>
<p><b>Titolo progetto:</b> Studio interventistico di fase III, prospettico, randomizzato, multicentrico, sulla intensificazione precoce del trattamento, basata sulla <i>Clearance</i> dei Blasti Periferici, in pazienti affetti da Leucemia Acuta Mieloide, con mutazione FLT3. Studio MYNERVA-GIMEMA. AMELIORATE (<i>AML Early Intensificati On based on peripheral blast clearance</i>). Protocollo GIMEMA AML 1919.</p> <p><b>Obiettivi</b> - Lo studio si pone come obiettivo generale il miglioramento del risultato ottenuto nella categoria di pazienti con AML mFLT3+ tramite l'utilizzo del biomarcatore PBC (<i>Clearance</i> dei Blasti Periferici) come strumento decisionale, per la personalizzazione delle modalità di trattamento, al fine di ottimizzare il rapporto beneficio/rischio correlato alla terapia sulla chemio sensibilità prevista individualmente.</p> <p>L'obiettivo primario dello studio è il miglioramento del <i>outcome</i> misurato come <i>event-free survival</i> (EFS) in pazienti affetti da AML FLT3+, con ipotesi di bassa chemio sensibilità, misurata tramite PBC, dopo intensificazione precoce del trattamento, sia in fase di induzione (alte-dosi) sia di consolidamento (decisione di trapianto allogenico) rispetto ai regimi standard.</p> <p>Gli obiettivi secondari saranno rivolti a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fattibilità e sicurezza del trattamento <i>PBC-driven</i>, stabilite tramite:       <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. tasso di eventi avversi in accordo con i criteri CTCAE;</li> <li>1.2. tasso di morte in aplasia;</li> <li>1.3. giorni necessari per il recupero della conta neutrofila;</li> <li>1.4. giorni necessari per il recupero della conta piastrinica, dopo i cicli di induzione e di consolidamento, a seconda del braccio di trattamento;</li> </ol> </li> <li>2. Efficacia del trattamento <i>PBC-driven</i> nei pazienti con ridotta PBC, valutata tramite:       <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. remissione Completa (CR) dopo il primo ciclo di induzione;</li> <li>2.2. CR dopo due cicli;</li> <li>2.3. sopravvivenza libera da malattia (DFS);</li> <li>2.4. sopravvivenza globale (OS);</li> <li>2.5. incidenza cumulativa di recidiva (CIR) e mortalità trattamento-correlata (TRM);</li> <li>2.6. <i>status</i> della Malattia Minima Residua;</li> <li>2.7. trapianto allogenico in prima CR e con malattia attiva;</li> </ol> </li> <li>3. Valutazione del <i>outcome</i> per i pazienti con elevata PBC, trattati con terapia standard, comparato con pazienti con ridotta PBC, trattati in maniera standard o sperimentale, secondo randomizzazione, in termini di:       <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. CR dopo il primo ciclo di induzione;</li> <li>3.2. CR dopo due cicli;</li> <li>3.3. sopravvivenza libera da malattia (DFS);</li> <li>3.4. sopravvivenza globale (OS);</li> </ol> </li> </ol>

- 3.5. incidenza cumulativa di recidiva (CIR) e mortalità trattamento-correlata (TRM);
- 3.6. livelli di Malattia Minima Residua;
- 3.7. trapianto allogenico in prima CR e con malattia attiva.

#### Descrizione Progetto

**Popolazione:** La popolazione dello studio includerà pazienti con età compresa tra i 18 e i 65 anni affetti da AML di nuova diagnosi, con mutazione documentata FLT3 (ITD o TKD).

Verranno randomizzati complessivamente 86 pazienti con ridotta PBC nei due bracci dello studio, portando a un totale di circa 172 pazienti con FLT3+ AML da arruolare in questa sperimentazione, sulla base di dati pubblicati, che indicano la distribuzione dei pazienti circa al 50% tra la categoria a ridotta PBC ed elevata PBC, al giorno 4 della chemioterapia di induzione.

I pazienti che saranno considerati eleggibili per lo studio dovranno soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- pazienti affetti da AML di nuova diagnosi all' esordio, non precedentemente trattata, secondo i criteri diagnostici WHO 2016;
- presenza di mutazione del gene FLT3 o ITD e/o TKD;
- disponibilità adeguata del materiale biologico diagnostico per l'intera caratterizzazione citologica, citogenetica, genetica e immunofenotipica della malattia, secondo i criteri ELN;
- presenza di blasti morfologicamente identificabili nel sangue periferico alla diagnosi;
- presenza di un profilo LAIP (*Leukemia-associated aberrant immune-phenotype*) come indicato da citometria a flusso multiparametrico (MFC) alla diagnosi;
- età compresa tra 18 e 65 anni, inclusi *Performance status* ECOG 0-2 o ECOG 3 correlato alla patologia, reversibile a seguito dell'adeguato trattamento di supporto;
- firma del consenso informato scritto, in accordo con le normative ICH/EU/GCP e le leggi nazionali.

È uno studio multicentrico, prospettivo, randomizzato, che confronta un trattamento standard e uno sperimentale, *PBC-driven*, in pazienti affetti da AML con mutazione FLT3 e ridotta PBC, come valutato dalla conta del sangue periferico diminuita al giorno 4, rispetto al giorno 1, espresso come *log ratio*  $\leq 2.0$ . Al fine di trasmettere i dati in tempo reale e avere un'alta riproducibilità, la valutazione dei livelli di PBC si basa sull'acquisizione locale di campioni mediante citometria a flusso e centralizzazione dei file al Centro Coordinatore di Firenze. Lo studio della PBC, punto cardine di questo studio innovativo, fornisce una guida biologica per un approccio terapeutico personalizzato, sin dalla fase di induzione; come tale, richiede sia la trasmissione dei dati in tempo reale sia un'elevata riproducibilità dei metodi. Per tale motivo sono necessari una serie di passaggi per la validazione delle metodiche:

- A. Fase di validazione;
- B. Immuno-fenotipizzazione della AML alla diagnosi mediante un pannello standard di citometria a flusso multiparametrica (MFC) di anticorpi monoclonali (MoAb);
- C. Metodo "piattaforma singola basata su microsfere" per la valutazione del sangue periferico, nei giorni 1 e 4 dell'induzione;
- D. Trasmissione di file FCS basata sul Web al Centro coordinatore.

Il Centro Coordinatore è l'Ematologia dell'Università di Firenze. Lo Sperimentatore principale è il Prof. Alessandro Vannucchi.

**Stato di avanzamento:** la documentazione dello studio è stata sottomessa al Comitato Etico del Centro Coordinatore e, da questi, approvato in data 14/01/2020, ed è stato sottomesso all'AIFA e da questa valutato positivamente in data 09/04/2020. Lo studio è stato aperto all'arruolamento dei pazienti in data 24/04/2020. I pazienti inseriti, alla data del 01/11/2020 sono 7.

<b>Data di inizio progetto:</b>	11/11/2019	
<b>Data di fine progetto:</b>	24/04/2023	
<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>COSTO COMPLESSIVO</b>	<b>QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 96.180	€ 50.000
Spese amministrative	€ 4.000	
Altro (indicare quali). <b>Assicurazione</b>	€ 12.075	
<b>TOTALE</b>	<b>€ 112.255</b>	<b>€ 50.000</b>

**TITOLO progetto:** "Studio osservazionale retrospettivo e prospettico, multicentrico, per la valutazione dell'incidenza delle forme familiari di SDM e AML, in pazienti con neoplasie mieloidi." Studio GIMEMA AML2120

**Obiettivi.** L'obiettivo principale dello studio è valutare l'incidenza di SDM/AML familiari nei pazienti di giovane età (<40 anni) affetti da SDM o AML *de novo*, con almeno un parente affetto da neoplasie ematologiche e/o altre patologie neoplastiche.

Gli obiettivi secondari sono:

1. descrivere le caratteristiche cliniche, biologiche ed ematologiche dei pazienti con casi in famiglia di SDM o AML;
2. descrivere la distribuzione di neoplasie ematologiche familiari e/o altri tumori;



3. valutare l'Incidenza della procedura di trapianto in pazienti con SDM o AML familiare;
4. valutare la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS);
5. confrontare il rischio di sopravvivenza in pazienti con SDM o AML familiare con il rischio della popolazione generale italiana.

#### Descrizione Progetto

Le Sindromi Mielodisplastiche (SMD) e la Leucemia Acuta Mieloide (AML) non sono mai state considerate malattie a carattere familiare. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, sono stati osservati numerosi casi che potrebbero avere una relazione diretta con la propria storia familiare.

Non sono rari, infatti, i casi in cui in una famiglia vengono osservate più persone affette dalla stessa malattia, magari in giovane età, nonostante queste patologie siano relativamente rare e si presentino più frequentemente in persone avanti con gli anni.

Comprendere il meccanismo che causa l'insorgenza di una malattia costituisce un importante progresso nella lotta contro la patologia stessa e un fondamentale strumento per il corretto trattamento dei pazienti. Nonostante il fatto che siano note da tempo alcune mutazioni genetiche collegate all'insorgenza di AML e SMD, della maggior parte dei casi familiari la causa non è chiara. Questo suggerisce che possano esistere ulteriori mutazioni genetiche, ancora non conosciute, e nessuno sa con certezza quale sia l'effettiva dimensione del problema. Il motivo è che manca una misurazione effettuata con un serio metodo scientifico, che garantisca sia la qualità dei dati raccolti sia i risultati derivanti dalla loro analisi.

Per tale motivo, la Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli ONLUS ha deciso, di attivare uno studio clinico con una raccolta dei dati attenta e scrupolosa, nel tentativo di compiere un primo passo verso l'identificazione di una strategia di prevenzione e di nuovo trattamento terapeutico.

#### Popolazione:

- Pazienti con età > di 18 anni;
- Diagnosi di AML o SMD da gennaio 2014 a dicembre 2022;
- Sospetta familiarità per neoplasie mieloidi: almeno un familiare di primo o secondo grado affetto da neoplasia mieloide o altra patologia ematologica maligna, oppure da tumore solido con esordio a una età <40 anni o presenza di segni, sintomi o test di laboratorio compatibili con una delle sindromi conosciute con suscettibilità germinale a AML/SMD;
- Consenso informato scritto in accordo ai principi ICH/EU/GCP e alle normative nazionali.

Si tratta di uno studio nazionale multicentrico non interventistico, retrospettivo e prospettico, che arruolerà almeno 237 pazienti adulti. Non saranno richieste procedure o visite aggiuntive, oltre a quelle richieste dalla normale pratica clinica. I pazienti verranno reclutati tramite la rete italiana GIMEMA. I pazienti saranno osservati per almeno 36 mesi.

Il promotore dello studio è la Fondazione GIMEMA, il Centro Coordinatore è l'Ematologia dell'Università di Brescia, lo Sperimentatore principale è il Prof. Domenico Russo. I Centri partecipanti sono 33, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

**Stato di avanzamento:** Parere (favorevole) Comitato Etico Centro Coordinatore 03/11/2020.

<b>Data di inizio progetto:</b>	<b>novembre 2020</b>
<b>Data di fine progetto:</b>	<b>dicembre 2023</b>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 72.546	€ 50.000
Spese amministrative	€ 13.000	
<b>TOTALE</b>	<b>€ 85.546</b>	<b>€ 50.000</b>

#### AGGIORNAMENTO Rendiconto "Bando Fondo per le idee GIMEMA – Edizione 2019"

In data 25 gennaio 2020 il Consiglio Direttivo, nel rispetto della graduatoria di merito stilata dal Comitato Scientifico, in attuazione dei criteri approvati con propria Delibera del 3/10/2019 e sulla base dei fondi a disposizione pari a € 350.000, di cui alla propria Delibera del 29/11/2018, all'unanimità ha deliberato:

- a. di finanziare con 112.000 euro più 24.000 euro di costi diretti che saranno sostenuti dal Centro Dati GIMEMA quale Promotore, per un totale di 136.000 euro, il progetto "*Personalized medicine. Advancing chemical and genomic strategies for relapsed/refractory T-ALL*", presentato dalla Dott.ssa Cristina Mecucci;
- b. di finanziare con 100.000 euro il progetto "*Impact of the treatment with targeted therapies on the generation of effective CAR T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia*", presentato dalla Dott.ssa Marta Coscia;
- c. di finanziare con 100.000 euro più 8.000 euro di costi diretti che saranno sostenuti dal Centro Dati GIMEMA quale Promotore, per un totale di 108.000 euro, il progetto : "*An integrated platform to study mechanisms of disease relapse after allogeneic stem transplantation in myelodysplastic syndromes*", presentato dal Dott. Matteo Giovanni Della Porta.

Alla seconda edizione del Bando per le Idee GIMEMA hanno partecipato 24 ricercatori, con la presentazione di altrettanti progetti (vs 13 nel 2018).



Di seguito si riportano le sinossi.

1. *Personalized medicine. Advancing chemical and genomic strategies for relapsed/refractory T-ALL*

**Tipo di studio:** *Biological study*

**Obiettivi** - L'obiettivo principale è quello di caratterizzare il panorama genetico delle cellule leucemiche di pazienti affetti da Leucemia Acuta Linfoblastica a cellule T (LAL-T) recidiva/refrattaria (LAL-T R/R) o LAL di tipo *Early T-cell precursor* (ETP) e di studiare *ex vivo* e in xenotrapianti derivanti da pazienti (*patient-derived leukemia xenotransplants*, PDLX) il profilo di sensibilità/resistenza a farmaci per ottenere una terapia personalizzata. L'obiettivo primario è ottenere un approccio terapeutico fondato sulle caratteristiche chimiche e molecolari delle cellule per i pazienti affetti da LAL-T R/R o LAL ETP, nei quali le opzioni terapeutiche sono limitate. La combinazione del profilo di sensibilità/resistenza a farmaci (*Drug Sensitivity and Resistance Profiling*, DSRP) e delle caratteristiche citogenetico-molecolari e funzionali (fosfoproteomica) delle cellule leucemiche è impiegata per selezionare la terapia mirata.

Per studiare le caratteristiche funzionali delle cellule, sarà testata la vitalità delle cellule leucemiche di pazienti affetti da LAL-T R/R o LAL ETP, in seguito a trattamento con un pannello di molecole approvate da FDA-EMA-AIFA, usando un saggio ad alta resa; i dati saranno validati usando PDLX.

Per delineare una terapia personalizzata nei pazienti affetti da LAL-T R/R o LAL ETP, sarà presa in considerazione la sovrapposizione tra i risultati della caratterizzazione genetica e del profilo di sensibilità al pannello di molecole testate per identificare i fattori oncogenici e, quindi, i farmaci più efficaci.

**Gli obiettivi secondari sono:**

- 1) stabilire la correlazione e la riproducibilità tra il profilo genetico e di sensibilità ai farmaci;
- 2) studiare la combinazione di farmaci che bloccano molteplici bersagli molecolari nei pazienti affetti da LAL-T R/R o LAL ETP;
- 3) valutare la fattibilità di approcci personalizzati;
- 4) valutare nella popolazione globale e nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione di farmaci identificata o con la terapia standard:
  - a) la risposta ematologica;
  - b) la risposta molecolare;
  - c) la fattibilità del trapianto;
  - d) la sopravvivenza globale;
  - e) la sopravvivenza libera da malattia;
  - f) la tossicità;
- 5) generare modelli PDLX per eseguire test pre-clinici.

**Criteri di eleggibilità**

I pazienti da arruolare in questo studio devono essere affetti da LAL-T o linfoma linfoblastico (LBL) alla prima recidiva di malattia o non rispondenti alla prima chemioterapia di induzione (ossia che non hanno ottenuto la remissione completa in seguito al primo ciclo di terapia standard per LAL-T/LBL) o essere affetti da LAL ETP [con il seguente fenotipo: CD1a negativo, CD8 negativo, CD4 negativo, CD5 in < 75% di blasti; CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR+, CD11b+, e/o CD65+ -in almeno il 25% di blasti-].

I pazienti devono avere > 18 anni; i pazienti affetti da LAL-T/LBL devono avere Blasti > 5% nel midollo osseo, con o senza malattia extramidollare; i pazienti affetti da LAL-T/LBL devono avere una recidiva di malattia dimostrata da criteri clinici o radiografici e dalla conferma istologica; i pazienti possono avere malattia CNS 1 (conta di globuli bianchi/GB nel fluido cerebrospinale/CSF < 5 e non avere blasti) o CNS 2 (conta GB nel CSF < 5 e avere blasti) ma non CNS 3 (conta GB nel CSF ≥ 5 e avere blasti); ECOG 0-2 o Karnofsky ≥ 50%; i pazienti possono essere arruolati indipendentemente dalla precedente terapia intratecale e, tuttavia, non possono iniziare il trattamento finché non sono trascorsi almeno 7 giorni dalla precedente terapia intratecale; i pazienti devono avere adeguata funzionalità renale definita come creatinina sierica ≤ 1.5x upper limit of normal (ULN) in base all'età. Se la creatinina sierica supera questo valore, la clearance calcolata della creatinina o del radioisotopo GFR deve essere ≥ 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; la bilirubina totale ≤ 1.5x ULN in base all'età. Se la bilirubina totale è elevata, il paziente è eleggibile se la bilirubina sierica coniugata (diretta) ≤ ULN in base all'età; ALT ≤ 5x ULN in base all'età; adeguata funzionalità cardiaca definita come riduzione della frazione di eiezione ≥ 27%, mediante elettrocardiogramma o frazione di eiezione ≥ 45%, mediante scintigrafia; mancata evidenza di dispnea a riposo; intolleranza muscolare all'esercizio fisico; pulsossimetria ≥ 94% al livello del mare (≥ 90% a una altitudine ≥ 5000 piedi) se c'è una indicazione clinica per la determinazione; i pazienti devono essere capaci di capire la natura scientifica, i potenziali rischi e benefici dello studio, ovvero, tutti i pazienti devono firmare il consenso informato.

**Criteri di non eleggibilità**

- significativa compromissione degli organi che aumenterà il rischio di tossicità e mortalità;
- infezione attiva non controllata da antibiotici orali o intravenosi;
- neoplasia secondaria attiva ad eccezione del tumore della pelle (per es. carcinoma a cellule basali o carcinoma a cellule squamose) che potrebbe abbreviare la sopravvivenza a meno di 1 anno, in base al parere dello sperimentatore;



- infezione da HBV o HCV o sieropositività all'HIV;
- insufficienza cardiaca di grado III-V, in base ai criteri della *New York Heart Association*;
- pazienti con frazione di eiezione cardiaca (misurata mediante MUGA o elettrocardiogramma) <40%.

#### Disegno dello studio

Questo è uno studio biologico per i pazienti adulti affetti da LAL-T R/R o LAL ETP. I pazienti saranno arruolati per la gestione e il trattamento con una terapia di precisione, basata sui dati genetici e di sensibilità ai farmaci in un centro GIMEMA.

I campioni di sangue midollare (BM) e/o periferico (PB) saranno soggetti a *screening* genetico, studio del profilo di sensibilità ai farmaci (DSRP) e fosfoproteomica, per stabilire l'eleggibilità a un trattamento basato sui risultati di queste analisi molecolari e funzionali. Nei casi con blasti <50% nel BM, i campioni di BM o PB saranno sottoposti a separazione immunomagnetica, mediante le MicroBeads CD7 (Miltenyi Biotec) in combinazione con l'autoMACS Pro Separator, per arricchire il campione di cellule leucemiche. Gli studi genetici e funzionali saranno effettuati (entro 1-2 settimane) sui campioni freschi raccolti al momento della ricaduta o refrattarietà di malattia. Il DSRP generalmente richiede 72 ore per essere completato; gli studi genetici richiedono 8-10 giorni. I risultati saranno ordinati integrando più metriche. Si darà la priorità ai farmaci candidati sulla base della loro attività *ex vivo* e sulla disponibilità (i.e. farmaci che possono essere somministrati, perché il loro uso è consolidato o perché ne è stato autorizzato l'uso compassionevole). Inoltre, se più farmaci selezionati appartengono alla stessa categoria farmacologica, sarà data la priorità a quelli che sono disponibili gratuitamente. Non appena i profili genetico e di sensibilità ai farmaci saranno disponibili, lo sperimentatore locale può sottoporre al Comitato Etico una richiesta per l'impiego del composto selezionato. Nel frattempo, in caso di leucocitosi o malattia incontrollata, i pazienti saranno trattati con terapia citoriduttiva o di supporto, in accordo con quanto previsto dalla terapia standard.

I pazienti che ricevono la terapia basata sui dati molecolari e funzionali seguiranno la stessa schedula già disponibile per altri tipi di tumore. Il trattamento sarà selezionato sulla base dell'integrazione dei dati genetici e di risposta ai composti. Per esempio, un paziente avente una mutazione in un gene codificante per una tirosin chinasi (TK) e che mostra la sensibilità più elevata a un inibitore di TK, sarà molto probabilmente trattato con quel farmaco. Un secondo esempio, se un paziente risponde a una classe di composti, che hanno come bersaglio lo stesso meccanismo cellulare, sarà data la priorità a quella classe piuttosto che al singolo composto, anche se risulta altamente efficace. Come conseguenza, i pazienti possono essere trattati con la terapia standard o con il trattamento personalizzato, se quest'ultimo risulta disponibile presso il Centro e se lo sperimentatore locale lo ritiene vantaggioso per il paziente. Il paziente sarà trattato fino a progressione di malattia, tossicità, ritiro del consenso, altre condizioni che compromettono la sicurezza del paziente o se nuove evidenze dimostreranno che il trattamento può essere dannoso per i pazienti.

**Durata dello studio:** arruolamento 24 mesi; osservazione 12 mesi (trattamento incluso).

**Dimensione del campione** - Il calcolo della dimensione campionaria è stato eseguito per valutare il tasso di sovrapposizione tra i risultati del DSRP e quelli determinati dal profilo citogenetico-molecolare e funzionali (fosfoproteomica) in pazienti con LAL-T R/R o LAL ETP. Per poter considerare affidabili queste tecniche e applicarle nella routine diagnostica, è atteso un tasso di sovrapposizione > 80%, sarà considerato invece un insuccesso una sovrapposizione < 50%. Lo studio è stato disegnato utilizzando un disegno a stadio singolo con  $\alpha$  pari al 5% (test a una coda) e una potenza del 90%. È previsto l'arruolamento di 32 pazienti valutabili e l'approccio sperimentale sarà considerato meritevole di ulteriori approfondimenti se la sovrapposizione tra le due metodiche sarà osservata in almeno 23 pazienti. I calcoli sono stati eseguiti mediante il software PASS.

#### 2. "Impact of the treatment with targeted therapies on the generation of effective CAR T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia

**Tipo di studio:** studio biologico

**Obiettivi** - L'obiettivo generale è:

- valutare l'impatto del trattamento con terapie mirate (ibrutinib e venetoclax) sulla generazione di cellule CAR-T, in pazienti affetti da LLC in termini di efficienza produttiva, caratteristiche immunofenotipiche e proprietà funzionali.
- correlare dati fenotipici e funzionali delle cellule CAR-T con i principali fattori prognostici della LLC (stato mutazionale IGHV, anomalie della FISH, stato mutazionale di TP53) e le variabili dell'*outcome* (stato della risposta, durata della risposta).

Gli obiettivi secondari sono:

1. valutare l'impatto del trattamento con terapie mirate (ibrutinib e venetoclax) sulla generazione delle cellule CAR-T in pazienti affetti da LLC in termini di efficienza produttiva;
2. valutare l'impatto del trattamento con terapie mirate (ibrutinib e venetoclax) sulla generazione delle cellule CAR-T in pazienti affetti da LLC in termini di caratteristiche immunofenotipiche;
3. correlare i dati fenotipici e funzionali delle cellule CAR-T con i principali fattori prognostici della LLC e le variabili dell'*outcome* a differenti *timepoints*.

**Criteri di inclusione**

- diagnosi di LLC/SLL secondo i criteri IWCLL 2008;
- età  $\geq 18$  anni;
- indicazione per il trattamento con terapie mirate (ibrutinib o venetoclax);
- possibilità anticipata di raccogliere campioni di sangue al *baseline* e a 6 e 12 mesi;



- firma del consenso informato, nel rispetto dei principi ICH/EU/GCP e delle normative nazionali;
- disponibilità confermata del laboratorio a registrare ed elaborare i campioni dei pazienti.

#### Criteri di esclusione

- durata prevista del trattamento con terapie mirate < 12 mesi, secondo il medico curante;
- pazienti trattati precedentemente con più di 2 linee di terapia LLC-mirata;
- uso contemporaneo di steroidi sistemici o utilizzo cronico di farmaci immunosoppressori;
- infezione attiva da HBV (HBsAg+ or HBV DNA+), HCV o HIV.

**Disegno dello studio** - Questo è uno studio biologico volto ad analizzare le caratteristiche delle cellule CAR-T generate nei pazienti affetti da LLC, trattati con ibrutinib o venetoclax. A questo scopo, verranno raccolti campioni di sangue da pazienti con LLC prima di iniziare la terapia con ibrutinib o venetoclax e dopo 6 e 12 mesi di trattamento.

Le cellule CAR-T anti-CD19 saranno generate e testate per:

- vitalità, espansione ed efficienza di generazione;
- caratteristiche fenotipiche, in termini di composizione CD4/CD8, distribuzione dei sottogruppi di differenziamento, marcatori di esaurimento ed espressione di molecole dei *checkpoint* immunitari;
- proprietà funzionali *in vitro*, in termini di capacità di proliferazione, produzione di citochine, attività citotossica e uccisione delle cellule bersaglio.

Saranno confrontate le cellule CAR-T generate dallo stesso paziente a differenti *timepoints*. Inoltre, dati fenotipici e funzionali sulle cellule CAR-T saranno correlati con i principali fattori prognostici della LLC (stato mutazionale IGHV, anomalie della FISH, stato mutazionale di TP53) e le variabili dell'*outcome* (stato della risposta, durata della risposta).

**Durata dello studio:** arruolamento 2 anni; raccolta dei campioni e valutazione un massimo di 1 anno

**Dimensione del campione** - L'*endpoint* primario dello studio è la valutazione delle caratteristiche funzionali delle cellule CAR-T in termini di tasso di mortalità *in vitro* delle cellule leucemiche. È previsto l'arruolamento di 19 pazienti per decidere, con una potenza dell'80% e una probabilità associata all'errore di prima specie pari al 5%, se la mortalità delle cellule leucemiche è inferiore al 40% o superiore al 70%. Se il numero di pazienti in cui le cellule CAR-T sono funzionali sarà inferiore o uguale a 11, l'ipotesi  $P \geq 70\%$  sarà rifiutata e la strategia non sarà raccomandata per studi futuri. Se si avranno 12 o più pazienti con attività di risposta l'ipotesi  $P \leq 40\%$  sarà rifiutata e la strategia sarà considerata meritevole di ulteriori approfondimenti. Considerando un tasso del 15% di campioni non valutabili o interruzioni del trattamento prima di sei mesi, il numero totale di pazienti da arruolare è di 23 pazienti. I calcoli sono stati eseguiti con il software PASS.

### 3. *An integrated platform to study mechanisms of disease relapse after allogeneic stem transplantation in myelodysplastic syndromes*"

**Tipo di studio:** Studio biologico

**Obiettivi** - L'obiettivo principale dello studio è di definire i cambiamenti molecolari a livello mutazionale e trascrizionale nelle cellule blastiche CD34+, al momento della recidiva dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, nei pazienti affetti da MDS.

Gli obiettivi secondari sono:

1. Tipo di mutazioni - ovvero conseguenze funzionali, zigosità, codificanti/non codificanti - verificate alla recidiva;
2. *Overall Survival* (OS);
3. *Progression Free Survival* (PFS);
4. *Non relapse mortality* (NRM).

#### Criteri di eleggibilità

- diagnosi di MDS secondo i criteri WHO 2016;
- età  $\geq 18$  anni;
- pazienti candidati al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche;
- firma del consenso informato nel rispetto dei principi ICH/EU/GCP e delle normative nazionali.

#### Criteri di non eleggibilità

- Seconda procedura di trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

**Disegno dello studio** - I campioni vitali di midollo osseo dei pazienti affetti da MDS saranno raccolti e criopreservati prima del trapianto e al momento della recidiva della malattia. Si intende sviluppare un metodo innovativo per studiare le alterazioni genomiche e trascrittomiche nelle cellule blastiche CD34+ al momento della ricaduta a seguito del trapianto. Le cellule CD34+ del midollo osseo saranno isolate attraverso lo smistamento a singola cellula tramite citometria a flusso. Sarà utilizzato TARGET-seq, un metodo per il rilevamento ad alta sensibilità di mutazioni multiple nelle singole cellule sia dal DNA genomico sia da quello codificante, parallelamente a un'analisi imparziale dell'intero trascrittoma. Pertanto, il TARGET-seq offre l'opportunità senza precedenti di accertare l'impatto dei genotipi somatici sui programmi trascrizionali.

Alterazioni mutazionali ed evoluzione clonale nelle CD34+. Attraverso il sequenziamento del DNA, si riconosceranno i sottocloni e si analizzeranno a livello della singola cellula i cambiamenti dell'indice VAF (*variant allele frequencies*) e la comparsa di nuove mutazioni nelle cellule CD34+, al



momento della recidiva di malattia, rispetto alle cellule CD34+ raccolte prima della procedura di trapianto.

La lista dei geni *target* includerà i geni implicati nella patogenesi delle neoplasie mieloidi e sarà basata su studi di sequenziamento pubblicati e in corso. I seguenti geni saranno inclusi: ABL1, ASXL1, ATRX, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CBLB, CBLC, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1-2, GNAS, HRAS, IDH1-2, IKZF1, JAK2-3, KDM6A, KIT, K/NRAS, MLL, MPL, NOTCH1, NPM1, PDGFA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2.

Alterazioni trascrittomiche nelle CD34+. Attraverso il sequenziamento dell'RNA, l'analisi a livello della singola cellula consentirà di riconoscere differenti firme trascrizionali e di analizzare i cambiamenti di espressione genica nella cellule CD34+, in fase di recidiva, rispetto alle cellule CD34+ raccolte prima del trapianto.

**Durata dello studio:** rruolamento 1 anno; follow-up 2 anni dall'entrata nello studio.

**Dimensione del campione** - Un campione di 11 pazienti ottiene una potenza del 91% nel rilevare una differenza di almeno una mutazione tra l'ipotesi nulla, una media di 2 mutazioni pre-trapianto, e l'ipotesi alternativa, un numero medio di mutazioni al momento della recidiva maggiore o uguale a 3. Questi risultati sono basati su 500 simulazioni Monte Carlo, considerando un livello di significatività (alpha) uguale a 0.050 ed un T-test unilaterale. Considerando un tasso di recidiva atteso del 33% in due anni e tenendo conto di un 5% di pazienti con campioni non valutabili per l'analisi molecolare o persi perché non eleggibili o per rifiuto prima dell'inizio del trapianto, il numero totale di pazienti da arruolare è 38. I calcoli sono stati implementati tramite il software PASS.

#### **Attività: Bando Fondo per le idee GIMEMA – Edizione 2020**

In data 25 gennaio 2020 il Consiglio Direttivo della Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli ONLUS ha deliberato di destinare € 400.000,00 della quota 5x1.000 AIL/MIUR (anno 2017) alla 3ª edizione del Bando "Fondo per le idee", da svolgersi nel 2020.

In data 22 settembre 2020 il Bando è stato pubblicato.

Di seguito si riporta il Bando Fondo per le idee GIMEMA – Edizione 2020

*La Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS presenta la terza edizione del Bando di concorso per la ricerca clinica. La Fondazione GIMEMA finanzia ricerche cliniche da effettuare in ambito GIMEMA nel contesto delle malattie ematologiche di interesse del Gruppo cooperatore. La Fondazione GIMEMA è Promotore - oltre che finanziatore o co-finanziatore - dello/degli studio/i multicentrici che risulterà/risulteranno meritevole/i di assegnazione fondi. Il Centro Dati della Fondazione GIMEMA, di cui all'articolo 14 dello Statuto, gestirà i detti studi multicentrici nei termini tipici degli studi promossi dalla Fondazione GIMEMA. La Fondazione GIMEMA è finanziatore o co-finanziatore dello/degli studio/i monocentrici, promossi dagli stessi Centri, che risulterà/risulteranno meritevole/i di assegnazione fondi. Nel momento in cui da detti studi scaturissero ulteriori approfondimenti, il Responsabile del progetto si impegna a coinvolgere in primis la Fondazione GIMEMA per sondarne l'interesse ad esserne Ente promotore.*

*La Fondazione GIMEMA ha stanziato un premio complessivo pari a € 400.000 per finanziare o co-finanziare uno o più progetti.*

#### Condizioni di Partecipazione

*Possono partecipare i Ricercatori che svolgono la loro attività nei Centri risultanti essere membri del gruppo GIMEMA alla data di scadenza del presente bando. I Centri devono aver aderito all'iniziativa istituzionale del contributo volontario annuo, introdotta dal Consiglio Direttivo GIMEMA dal 2014. La proposta di ricerca deve interessare tematiche scientifiche in ambito ematologico e che rientrino negli interessi dei Working Party GIMEMA. Nel dettaglio le tematiche potranno riguardare: Leucemie Acute, Leucemia Mieloide Cronica, Sindromi Linfoproliferative Croniche, Sindromi Mieloproliferative Croniche, Sindromi Mielodisplastiche, Mieloma Multiplo, Emostasi e trombosi, Qualità della Vita, Anemie e Piastrinopenie, Malattie Rare non neoplastiche. È possibile proporre studi interventistici, osservazionali e meta-analisi. Ogni Ricercatore può presentare un solo progetto di ricerca. Il Ricercatore proponente deve avere un rapporto di lavoro continuativo a tempo indeterminato con l'Istituzione di appartenenza e, in alternativa, un rapporto a tempo determinato per la durata del progetto presentato. Non potranno ricoprire il ruolo di Principal Investigator i soggetti che abbiano raggiunto i limiti di età pensionabile e/o che siano prossimi al pensionamento negli anni previsti per lo svolgimento dello studio.*

#### Termini e regolamento del bando

*Il termine per l'invio della documentazione completa è fissato al 20 novembre 2020.*

*Le domande di partecipazione dovranno essere composte da:*

- Lettera di presentazione che descriva l'originalità, l'innovazione, l'interesse scientifico e la rilevanza terapeutica dello studio, se applicabile (massimo 3000 battute spazi compresi);
- Sinossi dello studio (massimo 4000 battute);
- Budget dei costi - al netto dei costi riferibili alle attività del Centro Dati GIMEMA per gli studi multicentrici - (compilazione Allegato A) e con indicazione delle modalità di fornitura del farmaco, qualora previsto;
- Dettaglio di eventuali contatti con Aziende Farmaceutiche e stato di avanzamento della negoziazione sia per la fornitura del farmaco (si veda punto 3) sia per eventuale co-finanziamento;



- Per gli studi multicentrici le indicazioni disponibili riguardanti la partecipazione di altri Centri GIMEMA (informazioni minime: numero programmato e manifestazioni di interesse);
- Curriculum vitae del Ricercatore che inoltra la domanda;
- Autorizzazione al trattamento dei dati personali e consenso a pubblicare il proprio CV, con eventuale fotografia.

Le domande dovranno essere inoltrate alla Fondazione GIMEMA tramite l'apposito form elettronico disponibile all'indirizzo <http://www.gimema.it/gimemaricerca2020/>

Il termine ultimo per la presentazione delle domande è fissato per le ore 12 del 20 Novembre 2020.

#### Modalità di valutazione

Le proposte ricevute saranno istruite dall'expertise del Centro Dati per quanto attiene, in particolare, gli aspetti biostatistici. I progetti saranno vagliati dal Comitato Scientifico (CS) che, entro il 15 Gennaio 2021, definirà una classifica sulla base di: 1) originalità, 2) innovazione, 3) interesse scientifico, 4) rilevanza terapeutica della proposta (se applicabile). La valutazione verrà effettuata in cieco dal Comitato Scientifico (CS) avvalendosi di un workflow informatico.

Ciascun Membro del CS accede a tutte le proposte giunte, corredate dall'istruttoria del Centro Dati, redige un commento scritto in merito alle quattro dimensioni di valutazione (originalità, innovazione, interesse scientifico e rilevanza terapeutica, se applicabile) e assegna un punteggio secondo una scala\*\* da 5 (eccellente) a 1 (insufficiente). In base alla somma dei punteggi assegnati dai Membri del CS, il Presidente del CS compila la graduatoria di merito che verrà sottoposta al Consiglio Direttivo per la presa d'atto.

La graduatoria così formalizzata viene pubblicata sul sito GIMEMA nell'apposita sezione dedicata al Fondo per le idee.

\*\* 5) Eccellente 4) Ottimo 3) Buono 2) Sufficiente 1) Insufficiente

#### Procedura di assegnazione del premio

Il Consiglio Direttivo assegna i finanziamenti ai progetti meritevoli (sopra la soglia della sufficienza) potendo anche discostarsi dalla graduatoria di merito applicando i seguenti criteri aggiuntivi:

1. distribuzione geografica dei finanziamenti;
2. accesso al finanziamento da parte dei Centri di minori dimensioni e con ridotta disponibilità di fondi dedicati alla ricerca;
3. progetti di ricerca già nella fase in cui la Fondazione GIMEMA possa esserne il Promotore.

La delibera di assegnazione dei finanziamenti sarà assunta entro il 31/01/2021 e pubblicata con la graduatoria dei progetti meritevoli di cui sopra. Ogni ricercatore riceverà comunicazione dell'esito della propria proposta.

#### Altre disposizioni

Nel caso di vincitori per progetti di ricerca monocentrici, ovvero di cui GIMEMA non è promotore, questi stessi si impegnano a menzionare la partecipazione alla Rete GIMEMA del proprio Centro di appartenenza, nelle pubblicazioni/presentazioni che deriveranno direttamente dallo studio, oltre a dichiarare Fondazione GIMEMA finanziatore o co-finanziatore del medesimo studio. Saranno garanti della stessa menzione per eventuali e successive pubblicazioni, che utilizzino indirettamente i dati raccolti nel progetto principale. Nella pubblicazione primaria la Fondazione GIMEMA dovrà anche essere menzionata tra i finanziatori della ricerca. Non saranno ammessi alla valutazione i Progetti presentati con modalità diverse da quelle sopra descritte o inviati oltre il limite sopra indicato o i cui campi contrassegnati come obbligatori siano incompleti, fatto salvo che non siano dimostrate/dimostrabili anomalie riguardanti gli strumenti informatici utilizzati per compilazione, invio e ricezione.

#### Trattamento dei dati personali

I dati personali saranno trattati esclusivamente per le finalità indicate nel presente Bando e nel rispetto delle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 nonché delle disposizioni di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196, così come modificato dal decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101.

<b>Data di inizio progetto:</b>	<b>22/09/2020</b>	
<b>Data di fine progetto:</b>	<b>31/01/2021</b>	
<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>COSTO COMPLESSIVO</b>	<b>QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 10.635	€ 10.635
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.) <b>Incontri Comitato Scientifico</b>	€ 1.000	€ 1.000
Spese amministrative	€ 5.632	€ 5.632
Altro (indicare quali) <b>Fondo per le Idee 2020</b>	<b>€ 400.000</b>	<b>€ 400.000</b>
<b>TOTALE</b>	<b>€ 417.267</b>	<b>€ 417.267</b>



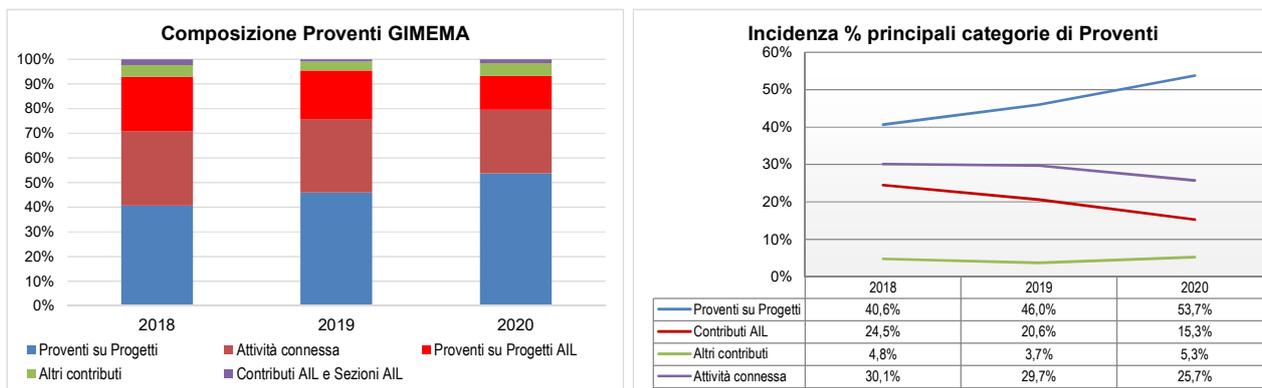
In data 5 febbraio 2021, il Consiglio Direttivo, nel rispetto della graduatoria di merito stilata dal Comitato Scientifico, e sulla base dei fondi a disposizione, pari a 400.000 euro, di cui alla propria Delibera del 27 gennaio 2020, delibera di:

1. finanziare con 137.364 euro, più 56.636 euro di costi diretti che saranno sostenuti dal Centro Dati GIMEMA quale Promotore, per un totale di 194.000 euro, il progetto “*Novel approaches to target EVI-1 in Acute Myeloid Leukemia*”, presentato dal Prof. Giovanni Roti;
2. finanziare con 206.000 euro il progetto “*Identification of treatment-free remission outcome in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response through prospective digital droplet PCR, RNA-derived exosomes, immunological markers and leukemic progenitor cell characterization*”, presentato dal Dott. Massimo Breccia.

Nella stessa seduta, il Consiglio Direttivo ha deliberato di destinare la quota 5xmille AIL / MIUR edizione 2018, a bilancio GIMEMA 2020 e pari a 523.047 euro, come di seguito:

- 50.000 euro Progetto AML 2320;
- 50.000 euro Progetto RD 0120;
- 50.000 Progetto QOL NP20-343 GIMEMA ALLIANCE;
- 23.047 euro per costi di funzionamento e costi indiretti di progetto;
- 350.000 mila euro Bando Fondo per le idee, IV edizione 2021.

#### Grafici 5. Composizione dei Proventi caratteristici 2020



Con riferimento alla composizione dei Proventi caratteristici (Grafici 5), si evidenzia che la variabilità di incidenza dell'aggregato Contributi AIL è dovuta al numero di quote annue 5 per mille imputate a ciascun esercizio (due nel 2018, una nel 2019 e 2020) oltre al fatto che nell'esercizio sono diminuiti i contributi AIL a progetti, così come già detto sopra.

Mentre nel 2020 cresce l'incidenza della voce “*Altri contributi*” per due ragioni:

1. l'erogazione a GIMEMA delle edizioni 2018 e 2019 del 5x1.000 (disposizione specifica conseguente la pandemia);
2. l'erogazione da parte del MIUR di 30.000 euro, quota riconosciuta di costi di funzionamento anno 2017\*.

# Ministero dell'Università e della Ricerca

Segretariato Generale

Direzione generale per il coordinamento e la valorizzazione della ricerca e dei suoi risultati

Ufficio VI

*\*In riferimento alla richiesta presentata da codesto Ente relativamente al Bando DD 7 settembre 2017, n. 2235 si comunica che, con Decreto interministeriale MIUR-MEF n. 1133 del 10 dicembre 2019, registrato dalla Corte dei Conti in data 28 gennaio 2020, n. 163, a Fondazione GIMEMA è stato riconosciuto un contributo di euro 30.000 per l'anno 2017, un contributo di euro 12.899 per l'anno 2018, un contributo di euro 13.636 per l'anno 2019.*

Le quote 5x1.000 2018 e 2019 del Ministero della Salute - rispettivamente 8.262 euro e 8.807 euro - sono state destinate a sostenere i costi di studi condotti nel 2020 e riguardanti il Covid-19.

## RENDICONTAZIONE SURVEY Covid-19

**NP 20-349 Survey Covid** - Lo scopo della survey è stato quello di analizzare l'impatto della pandemia da COVID-19 su vari aspetti legati alla gestione delle sperimentazioni cliniche, promosse dalla Fondazione GIMEMA. Analizzando i ritardi negli arruolamenti e le modifiche nella conduzione delle sperimentazioni, è stata fatta una valutazione del rischio di chiudere anticipatamente gli studi in corso, per una non valutabilità degli obiettivi pianificati in fase di progettazione.

Questo studio è stato pubblicato dalla rivista British Journal of Haematology. *The COVID-19 pandemic and management of GIMEMA clinical trials: changes and challenges*. Piciocchi, Messina, Soddu, La Sala, Paoloni, Giuliani, Marino, Petrelli, Gorreo Renzulli, Fazi, Vignetti.

*Br J Haematology*. 2020 Aug;190(4):e211-e214. doi: 10.1111/bjh.16996. Epub 2020 Jul 26.

**NP 20-348 MPN Survey Covid** - L'obiettivo di questa survey è stato quello di valutare l'impatto dell'emergenza sanitaria Covid-19 nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie mieloproliferative croniche (MPN) Philadelphia-negative (trombocitemia essenziale, policitemia vera, mielofibrosi primaria e secondaria) nel periodo febbraio 2020 - aprile 2020. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista Leukemia.

*How the coronavirus pandemic has affected the clinical management of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Italy-a GIMEMA MPN WP survey*. Palandri, Piciocchi, De Stefano, Breccia, Finazzi, Iurlo, Fazi, Soddu, Martino, Siragusa, Albano, Passamonti, Vignetti, Vannucchi - *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2805-2808. doi: 10.1038/s41375-020-0953-3. Epub 2020 Jul 3.

**NP 20-347 MPN Survey Covid** - L'obiettivo di questa iniziativa del WP GIMEMA Neoplasie Mieloproliferative Croniche è stato di stimare il numero di pazienti in trattamento con Ruxolitinib, che hanno sviluppato infezione da coronavirus e, soprattutto, valutarne l'intensità.

L'impiego del farmaco Ruxolitinib, sin dai primi studi in vivo (COMFORT trial), ha dimostrato una riduzione del livello di citochine, in particolare IL6 e TNFα. Per tale ragione si è reso estremamente utile, in questa emergenza legata al COVID-19, avere un quadro della situazione italiana nei pazienti affetti da sindromi mieloproliferative croniche.

La survey ha coinvolto 35 centri GIMEMA e i risultati sono stati pubblicati sulla rivista Leukemia. *COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey*. Breccia, Piciocchi, De Stefano, Finazzi, Iurlo, Fazi, Soddu, Martino, Palandri, Siragusa, Albano, Passamonti, Vignetti, Vannucchi - *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2813-2814. doi: 10.1038/s41375-020-01032-0. Epub 2020 Aug 25.

**NP 20-346 CML Survey Covid** - L'obiettivo di questa iniziativa del WP GIMEMA Leucemia Mieloide Cronica è stato quello di stimare, in questa emergenza legata al COVID-19, il numero di pazienti in trattamento con TKIs e con infezione da coronavirus, per valutarne soprattutto l'intensità. Nel Maggio 2018 su *J Gen Virol* (Jeanne Sisk et al.) è stato riportato il ruolo dei TKIs, in particolare di imatinib, nel bloccare la fusione della proteina S appartenente alla superficie virale con le membrane cellulari, e questo ruolo sembrerebbe impedire l'endocitosi necessaria all'attivazione virale del Sars-COV, del MERS-CoV e del IBV. Alla luce di questi risultati si è ritenuto estremamente importante avere un quadro della situazione in Italia, nei pazienti affetti da sindromi mieloproliferative croniche.

La survey ha raccolto dati relativi al periodo febbraio 2020 - aprile 2020 di 45 centri GIMEMA.

**NP 20-362 Survey Covid** - Lo scopo della survey è stato quello di analizzare l'impatto della pandemia da COVID-19 sul numero di diagnosi e sulla gestione delle leucemie acute, con particolare attenzione all'eventuale ritardo diagnostico e di trattamento. A tal fine, la survey è stata suddivisa in 2 fasi: nella prima fase sono stati presi in considerazione i mesi dicembre 2019-maggio 2020; nella seconda fase sono stati presi in considerazione i mesi giugno 2020 - dicembre 2020. Questo approccio ha consentito di includere sia la prima sia la seconda ondata della pandemia, così come un periodo di controllo. L'analisi è stata eseguita sulle survey compilate dagli Sperimentatori che hanno partecipato a entrambe le fasi (n=34).

Sui risultati è stato inviato un abstract al Congresso della Società Italiana di Ematologia (SIE 2021).

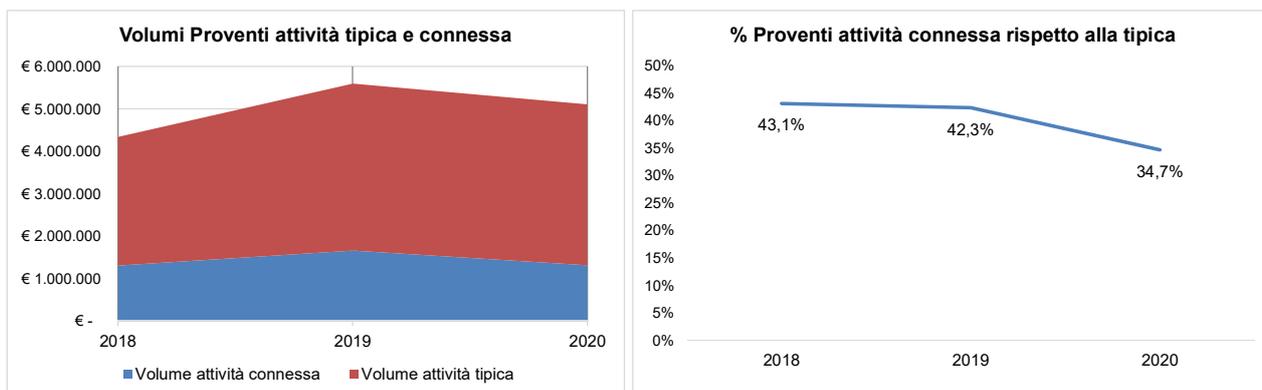
*Impact of COVID-19 on diagnosis and management of acute leukemia in the real life: the experience of the GIMEMA network*

Molica, Messina, Mazzone, Soddu, Audisio, Curti, Di Renzo, Fracchiolla, Lunghi, Martelli, Tarantini, Piciocchi, Fazi, Vignetti, De Fabritiis



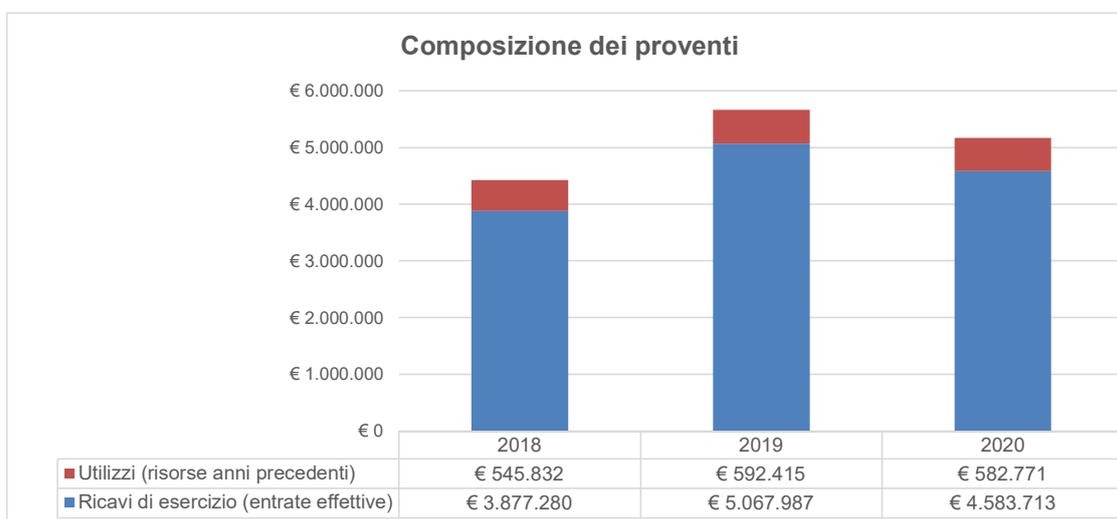
Nei Grafici 6. si confrontano i *trend* dei proventi da attività tipica e dei proventi da attività connessa: nel biennio 2018-2019 i ricavi da attività tipica crescono e in misura maggiore dei ricavi da attività connessa; nel 2020, il rapporto scende sensibilmente al 34,7%, in quanto i proventi da attività connessa calano molto più sensibilmente (-20,93%) di quanto calino i proventi da attività tipica (-3,54%).

**Grafici 6. Rapporto proventi da attività tipica e connessa 2018-2020**



Nel Grafico 7. si presenta la “scomposizione” dei Proventi evidenziando separatamente i ricavi effettivi di esercizio - *proxy* della capacità di sviluppo e continuità della Fondazione - e gli utilizzi dei fondi pluriennali destinati ai progetti e dei fondi di “garanzia” per l’ente, derivanti da ricavi di anni precedenti.

**Grafico 7. Composizione proventi: Ricavi d’esercizio e Utilizzi 2018-2020**



La dinamica “utilizzi e ricavi d’esercizio” - così come quella finanziaria (entrate-uscite) descritta al paragrafo 2 - è speculare alla dinamica di conduzione della attività.



**Tabella 8. Analisi proventi 2018-2020**

	2018	2019	2020
Ricavi di esercizio (entrate effettive)	€ 3.877.280	€ 5.067.987	€ 4.583.713
Utilizzi (risorse anni precedenti)	€ 545.832	€ 592.415	€ 582.771
Accantonamenti (risorse spostate ad anni successivi)	€ 1.487.526	€ 1.856.424	€ 1.311.431
<b>Impieghi d'esercizio (entrate + utilizzi - accantonamenti)</b>	<b>€ 2.935.586</b>	<b>€ 3.803.978</b>	<b>€ 3.855.053</b>

In termini esemplificativi, nel 2019, si è realizzato l'avvio e il pieno svolgimento di protocolli di ricerca e attività strumentale, con notevole incremento dei ricavi di esercizio e, in modo coerente, degli accantonamenti (si veda Tabella 8., oltre 1,8 milioni di euro); nel 2020 - come già detto, causa la criticità pandemica - i ricavi di esercizio calano, di conseguenza calano gli accantonamenti a progetto (1,2 milioni di euro) e gli utilizzi si mantengono stabili, rispetto al 2019, per "coprire" i costi dei progetti con fondo, sui quali, seppur rallentati, si è continuato a lavorare.

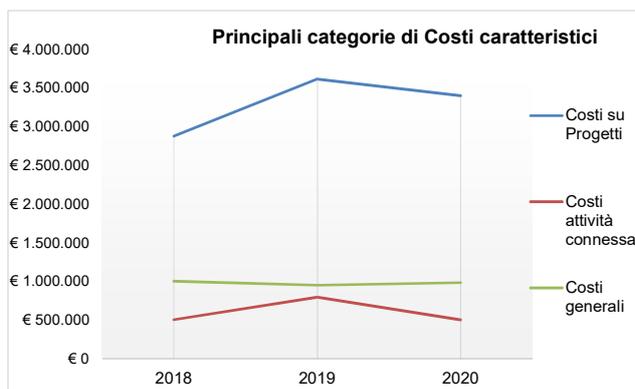
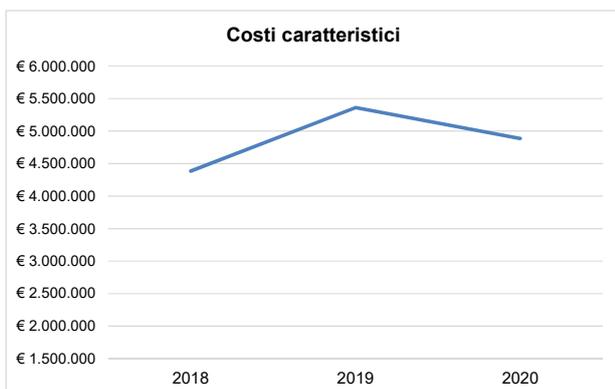
Questa analisi dimostra come il buon risultato di gestione sia economica sia finanziaria – quest'ultimo descritto al paragrafo 2 - sia stato ottenuto agendo sulle leve appropriate di ottimizzazione della dinamica operativa GIMEMA, anche a fronte di eventi pressoché emergenziali come quello accorso nel 2020, e che sta continuando nel 2021.

### 3.1.2 Oneri Caratteristici

Nel 2020 si rilevano Oneri caratteristici per euro 4.886.329, con un decremento -8,8% rispetto al 2019, dato coerente con il calo proventi caratteristici (e con il risultato di specie positivo per 220 mila euro) e lievemente inferiore alla variazione sul totale dei costi da bilancio di cui sopra, in quanto la componente non caratteristica, nel 2020, sul versante degli oneri straordinari si mantiene impattante, per quanto oltre la metà riguardi un accantonamento a Fondo rischi per 100 mila euro, in considerazione dell'azzeramento di detto fondo proprio nel 2019.

**Tabella e Grafici 9. Andamento Oneri caratteristici 2018-2020**

<b>Trend Costi</b>	2018	2019	2020
Costi su Progetti	€ 2.875.586	€ 3.612.919	€ 3.396.586
Costi attività connessa	€ 505.834	€ 796.077	€ 504.665
Costi generali	€ 1.002.814	€ 951.125	€ 985.078
<b>Totale costi caratteristici</b>	<b>€ 4.384.234</b>	<b>€ 5.360.121</b>	<b>€ 4.886.329</b>
Costi finanziari e straordinari	€ 88.249	€ 222.742	€ 195.106
<b>Totale costi</b>	<b>€ 4.472.483</b>	<b>€ 5.582.863</b>	<b>€ 5.081.435</b>

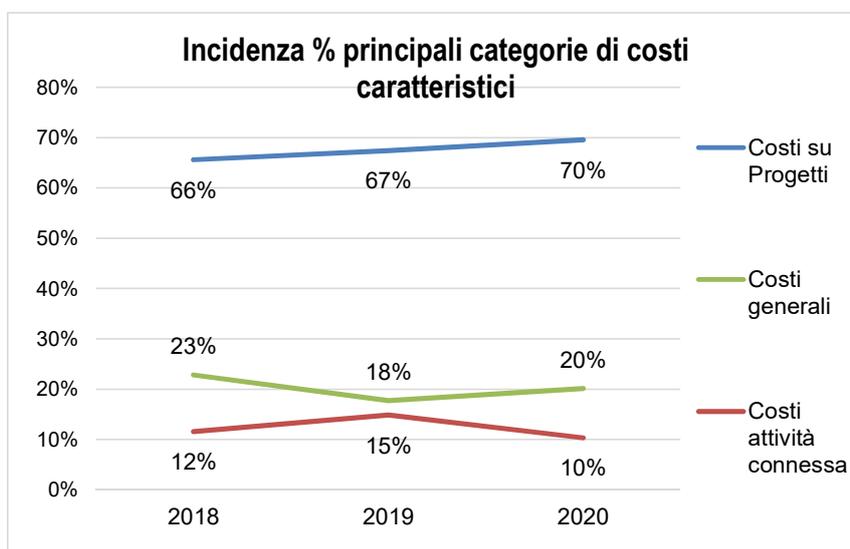


Il decremento dei costi a consuntivo 2020 è dovuto a:

- minori accantonamenti per progetti (poco più 1,2 vs oltre 1,8 nel 2019);
- rallentamento nello sviluppo dei progetti a causa del Covid-19 e, di conseguenza, minore assorbimento di risorse variabili specifiche (mentre restano invariati i costi diretti “fissi”, quali *study management*, assicurazioni; stoccaggio farmaco);
- minori costi per attività strumentale, anche in ragione del fatto che nel 2020 si esaurisce l’attività strumentale “vendita risultati di ricerca” LAL 1811, evento che pressoché da solo motiva il calo di ricavi e costi di tale aggregato di bilancio / area gestionale omogenea.

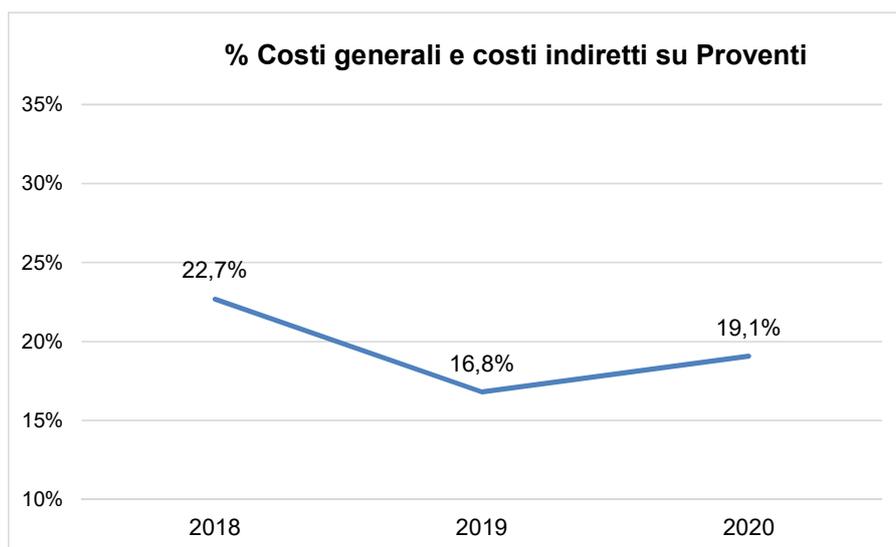
Ciò detto, si rileva un aumento dei costi per personale (+17% sul 2019) e per beni e ammortamenti dell’aggregato costi generali, aumento collegato ai “costi Covid-19” per garantire lo *smart working* e attivare i protocolli per l’accesso in sicurezza nella sede GIMEMA.

**Grafico 10. Composizione dei Costi caratteristici 2018-2020**



L’andamento della % dei costi per Progetto sui costi caratteristici totali - indicatore *proxy* dell’impegno dell’ente sulla finalità statutaria di Ricerca - raggiunge nel 2020 l’ottimale 70% (Grafico 10.), per quanto debba restare un obiettivo posizionarsi stabilmente al di sopra di tale soglia, in considerazione del fatto che detto posizionamento è essenzialmente dovuto alla dinamica gestionale condizionata dalla pandemia, fin qui descritta, come - di converso - dimostra l’incremento % dei costi generali (20% vs 18%).

**Grafico 11. Andamento incidenza costi generali su proventi 2018-2020**



Anche in considerazione del significativo calo dei proventi, l'incidenza dei costi generali sui Proventi medesimi ricomincia a crescere, ponendosi per il 2020 al 19,1%, così come evidenziato nel Grafico 11..

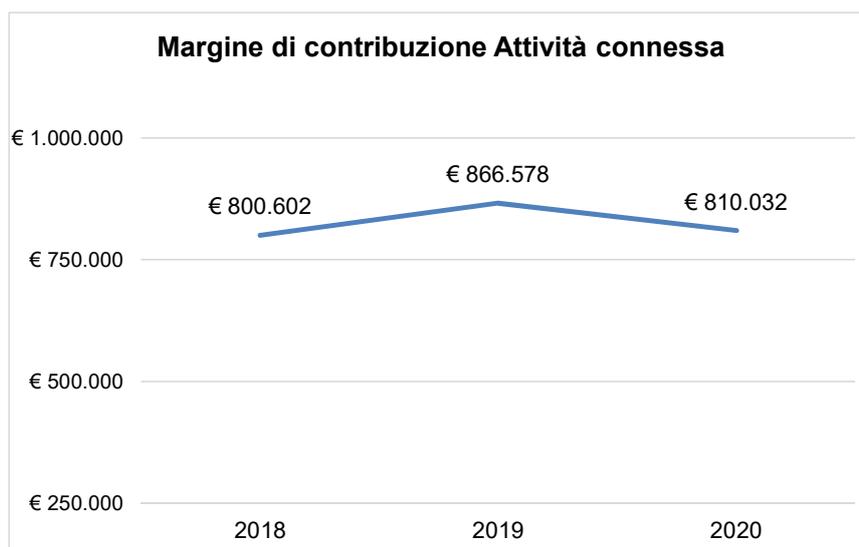
In Tabella 12. si rappresenta il *trend* dei costi fissi e semi-fissi di struttura (costi di funzionamento + costo del personale) evidenziandone sia la percentuale di crescita anno su anno sia l'incidenza sulle entrate effettive di esercizio: il valore 2019 è stato "normalizzato" sommando il costo per la quota IRAP 2019 dovuta, che risulta come sopravvenienza passiva 2020, essendo stato chiarito a fine anno che l'esenzione IRAP per gli Enti non commerciali ex articolo 24 del Decreto Rilancio riguardava solo la rata di giugno.

**Tabella 12. Andamento costi fissi di struttura in relazione alle entrate effettive**

	2018	2019	2020
Ricavi di esercizio (entrate effettive)	€ 3.877.280	€ 5.067.987	€ 4.583.713
Costi fissi di struttura (generali + personale)	€ 1.849.548	€ 1.934.941	€ 2.090.247
Incidenza su entrate effettive	48%	38%	46%
variazione su anno precedente	€ 301.567	€ 85.393	€ 155.306
variazione annua %	19,5%	4,6%	8,0%

L'incidenza sulle entrate effettive ricomincia a crescere sensibilmente, ri-attestandosi su valori prossimi al 2018, e non solo per il più volte detto calo delle stesse entrate nel 2020, bensì anche perché i costi fissi di struttura continuano a crescere - +8% sul 2019 - un andamento di crescita sostenibile nel medio periodo se e solo se si mantiene costante la crescita della "produzione" di attività tipica e strumentale, quest'ultima rispettando sempre il rapporto stabilito per le ONLUS / Enti del Terzo Settore.

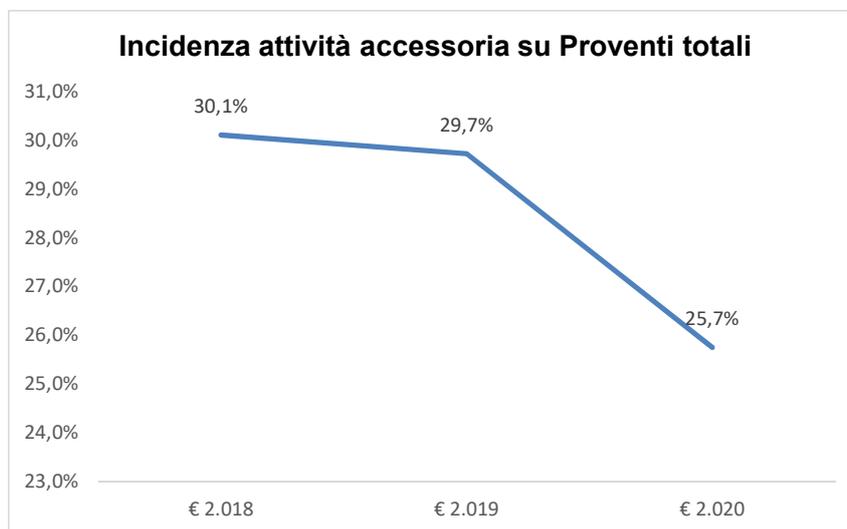
**Grafico 13. Andamento margine di contribuzione da attività connessa 2018-2020**



Il margine di contribuzione della attività connessa di cui al Grafico 13. è evidenza di come la medesima sia effettivamente strumentale alla attività tipica (si veda il valore assoluto) e - al contempo, essendo caratterizzata da elevati margini percentuali - secondaria rispetto alla attività tipica medesima, in termini di assorbimento relativo di risorse, pari al 10%, nel 2020 (si veda Grafico 10.).

Nel Grafico 14. si dà evidenza del pieno rispetto di quanto previsto dal D.Lgs. 460/97 anche nel 2020, in proposito al limite posto per i ricavi da attività connessa, al fine di mantenere la qualifica di ONLUS.

**Grafico 14. Trend incidenza Proventi da attività connessa su costi totali 2018-2020**



I Proventi totali 2020 da attività connesse sono 1.314.697 euro, con una diminuzione rispetto al 2019 del 21% (-347.959 euro) e - ai fini della soglia fissata in *non oltre il 66%*, ex art. 10, comma 5 del D.Lgs. 460/97 - rappresentano il 25,7% dei costi totali.

Infine, sul versante dei costi si riporta l'andamento quantitativo e monetario del fattore produttivo fondamentale per la Fondazione, le risorse umane, che si caratterizzano per *know-how* altamente specialistico e differenziato, in ragione delle attività che conducono (attività di progettazione, regolatorie, di analisi, farmacovigilanza, *data management*, biostatistica, attività di laboratorio, ecc.).



**Tabella 15. Dotazione e Costo del Personale 2018-2020**

Personale	2018		2019			2020			
	Teste	FTE	Teste	FTE	var%	Teste	FTE	var%	
Dipendenti	27	22,6	25	24,2	7,1%	24	22,6	-6,8%	
Co.co.co	2	2	1	1		3	0,5		
Totale FTE		24,6		25,2	2,4%		23	-8,5%	
<b>Costo</b>	<b>€ 1.167.404</b>		<b>€ 1.190.987</b>			2%	<b>€ 1.393.027</b>		<b>17%</b>

Il notevole aumento del costo del personale - come si evince dalla Tabella 15. - non dipende da un aumento della dotazione in forza a GIMEMA, anzi, le FTE calano di 2,2 unità, in quanto si è sostituita una sola risorsa delle due che si sono dimesse nel 2019 e non è stata sostituita la collaborazione “a tempo pieno” ancora presente per tutto il 2019. L'aumento del costo è dovuto a:

- riconoscimento di superminimo assorbibile da 150 euro medi/mese da maggio 2020, in attesa della firma del rinnovo contrattuale Sanità Privata 2016-2018;
- applicazione del rinnovo contrattuale, con aumento procapite mensile medio di 154 euro da luglio 2020 e riconoscimento riparatorio di 1.000 euro procapite esentasse e *una tantum* (26.111 euro);
- riconoscimento della indennità di risultato per gli obiettivi 2019, per un costo 2020 pari a circa 50 mila euro;
- incremento dei compensi da co.co.co., rispetto al 2019, di circa 20 mila euro.

La quota di costo del personale non imputata su progetto / attività accessoria passa da 20,4% nel 2019, a 20,7% nel 2020, in ragione di una ormai consolidata compilazione del *timesheet*, divenuto dal 2019 anche strumento per la rilevazione istituzionale di presenza e assenza, e rivelatosi particolarmente funzionale nel 2020, anno in cui si è agito quasi esclusivamente in *smart working*.

Le risorse LP dedicate a progetti specifici e attività di *service* per la ricerca di terzi passano da 14,3 nel 2019, a 14,75 nel 2020, per un importo complessivo pari a 368.519, costo diretto di progetto e attività connessa.

Al 31/12/2020 risultano in forza 2,55 risorse dedicate alla amministrazione e gestione dell'ente e 0,4 FTE co.co.co per assolvere le prerogative di Tesoreria e supporto al bilancio.

Le risorse amministrative strutturate sono supportate da professionisti LP per le attività di: trattamento giuridico ed economico del personale; affari legali e istituzionali; programmazione e controllo direzionali; controllo di gestione; ufficio legale, comprensivo delle prerogative e responsabilità *privacy* e trattamento dei dati (costo 2020 pari a 181.084). La gestione e fiscale dell'ente e la consulenza di specie è da febbraio 2020 affidata alla Società Price Waterhouse (costo 2020 pari a 43.184). Un dipendente GIMEMA è in via prevalente preposto all'Area IT ed è supportato da 3 professionisti LP (costo 2020 pari a 88.656); lo stesso dipendente si occupa altresì della Qualità, con supporto specifico “esterno” per un costo 2020 pari a 9.255 euro. Un dipendente si occupa esclusivamente delle attività Sito, Comunicazione, Informazione e, nel 2020, è stato coadiuvato da professionisti LP, per un costo 2020 pari a 27.213 euro.

### 3.2 GESTIONE FINANZIARIA E STRAORDINARIA

La gestione finanziaria e patrimoniale comprende: i) interessi attivi e passivi, riguardanti sia le disponibilità liquide sia gli eventuali investimenti finanziari; ii) componenti straordinarie di costo e ricavo, afferenti a esercizi precedenti.



La gestione finanziaria GIMEMA, nella sua rappresentazione a Bilancio, continua a essere sostanzialmente ininfluenza sul risultato della gestione, per quanto nel 2020 si registra un incasso per cedole su BPT Italia pari a 2.450 euro, a fronte di oneri finanziari “spese bancarie” per 1.238 euro.

La gestione straordinaria, invece, presenta nel 2020:

- sul versante oneri,
  - svalutazione di contributi volontari anno dei Centri GIMEMA, per anzianità del credito residuo 2017, pari a un importo complessivo di € 38.000, e di contributi 2019, in quanto crediti inesigibili, per 19.000 euro;
  - sopravvenienze passive per 35.546, ovvero costi 2019 “emersi” a bilancio 2020, e precisamente trattasi della quota IRAP dovuta, in quanto a fine anno 2020 è stato definitivamente chiarito che l'esenzione IRAP per gli Enti non commerciali, ex articolo 24 del Decreto Rilancio, riguardava la sola rata di giugno;
  - accantonamento a Fondo rischi pari a 100 mila euro.
- sul versante proventi,
  - una sopravvenienza attiva pari a 57.610 e trattasi dell'esito positivo della *due diligence* condotta dal Revisore Legale della Fondazione per l'IRAP corrisposta dal 2016, al 2019.

### 3.3 CONTRIBUTO VOLONTARIO ANNUALE

Al termine della presente relazione di gestione, si rileva l'importante adesione dei Centri GIMEMA alla richiesta del contributo volontario anno: dal 2014 (anno di avvio di detta iniziativa istituzionale) ad oggi, è stato erogato un importo totale pari a € 956.000.

**Tabella 16. Andamento Contributi anno dei Centri GIMEMA 2014-2020**

Centri	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	erogato						
Aderenti	39	38	39	37	29	27	27
valore	€ 39.000	€ 38.000	€ 39.000	€ 37.000	€ 29.000	€ 27.000	€ 27.000
Effettivi	48	46	43	51	64	55	53
valore	€ 96.000	€ 92.000	€ 86.000	€ 102.000	€ 128.000	€ 110.000	€ 106.000
totale	€ 135.000	€ 130.000	€ 125.000	€ 139.000	€ 157.000	€ 137.000	€ 133.000

Per il 2021 il contributo volontario da richiedere è confermato in 1.000 euro per i Centri Aderenti e 2.000 euro per i Centri Effettivi (Delibera del Consiglio Direttivo del 4 febbraio 2021).

## 4 PROGRAMMAZIONE 2021

In data 5 febbraio 2021 il Consiglio Direttivo ha approvato il Budget GIMEMA 2021.

Di seguito si propone il Conto Economico Previsionale 2021, risultanza del Budget approvato e di alcuni aggiornamenti positivi riguardanti eventi con alta probabilità di realizzarsi nell'esercizio.

Pertanto, l'obiettivo 2021 - in termini macroeconomici - è di un risultato positivo.

CONTO ECONOMICO BILANCIO DI PREVISIONE 2021								
ONERI	Prev2021	2020	2019	PROVENTI	Prev2021	2020	2019	
<b>1) ONERI DA ATTIVITÀ TIPICA</b>				<b>1) PROVENTI DA ATTIVITÀ TIPICA</b>				
1.1 Oneri per finanziamento Progetti				1.1 Proventi per finanziamento Progetti				
TOTALE 1.1	5.322.375	3.318.006	3.586.131	TOTALE 1.1	5.765.427	3.442.873	3.671.883	
<i>Trend</i>	60,4%	-7,5%			67,5%	-6,2%		
1.2 Oneri Progetti Ricerca senza finanziamento	Prev2021	2020	2019	1.2 Contributi Istituzionali	Prev2021	2020	2019	
TOTALE 1.2	29.850	78.580	22.112	TOTALE 1.2	304.140	348.853	259.095	
<i>Trend</i>	-62,0%	255,4%			-12,8%	34,6%		
<b>TOT ONERI DA ATTIVITÀ TIPICA</b>	<b>5.352.225</b>	<b>3.396.586</b>	<b>3.608.243</b>	<b>TOT PROVENTI DA ATTIVITÀ TIPICA</b>	<b>6.069.567</b>	<b>3.791.726</b>	<b>3.930.978</b>	
<b>2) ONERI DA ATTIVITÀ CONNESSA:</b>	<b>Prev2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>	<b>2) PROVENTI DA ATTIVITÀ CONNESSA:</b>	<b>Prev2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>	
TOT ONERI DA ATTIVITÀ CONNESSA	552.927	504.665	800.758	TOT PROVENTI DA ATTIVITÀ CONNESSA	923.193	1.314.697	1.662.656	
<i>Trend</i>	9,6%	-37,0%			-29,8%	-20,9%		
<b>TOT ONERI TIPICI E DA ATTIVITÀ CONNESSA</b>	<b>5.905.152</b>	<b>3.901.251</b>	<b>4.409.001</b>	<b>TOT PROVENTI TIPICI E DA ATTIVITÀ CONNESSA</b>	<b>6.992.760</b>	<b>5.106.423</b>	<b>5.593.634</b>	
<b>3) ONERI FINANZIARI E STRAORDINARI</b>	<b>Prev2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>	<b>3) PROVENTI FINANZIARI E STRAORDINARI</b>	<b>Prev2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>	
TOT ONERI FINANZIARI E STRAORDINARI	82.467	195.106	222.737	TOT PROVENTI FINANZIARI E STRAORDINARI	61.758	60.062	66.768	
<i>Trend</i>	-57,7%	-12,4%			2,8%	-10,0%		
<b>4) ONERI DELLA GESTIONE ORDINARIA</b>	<b>Prev2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>					
TOT ONERI DELLA GESTIONE ORDINARIA	1.019.891	985.078	951.125					
	3,5%	3,6%						
<b>TOTALE ONERI</b>	<b>7.007.510</b>	<b>5.081.435</b>	<b>5.582.863</b>	<b>TOTALE PROVENTI</b>	<b>7.054.518</b>	<b>5.166.484</b>	<b>5.660.402</b>	
<i>Trend</i>	37,9%	-9,0%			36,5%	-8,7%		
<b>RISULTATO DELLA GESTIONE</b>	<b>47.008</b>	<b>85.049</b>	<b>77.538</b>					

Il consistente previsto incremento del volume economico gestito nel 2021 (+36,5% dei proventi) è praticamente tutto dovuto all'avvio del Progetto ALL 2820 (4.358.248 euro è l'importo totale del co-finanziamento), la cui programmazione delle *tranche* per l'anno in corso è pari a 1.961.212 euro, con accantonamento per utilizzo negli anni successivi di progetto per 1.459.744 euro.

## 5 STUDI CLINICI E PROGETTI PROMOSSI DA GIMEMA

---

Non si può aprire questa parte della Relazione senza fare riferimento alle terribili circostanze che ci si è trovati a dover vivere nel 2020, in riferimento, ovviamente, alla pandemia da Sars-Cov2.

È corretto mettere a parte il lettore di questa Relazione delle ripercussioni di quanto accaduto sulle attività della Fondazione GIMEMA e, in particolare del Centro Dati, che nonostante tutto, non hanno implicato nessuna chiusura di *trials* clinici né di rinvii *sine die* di attività previste. Sono state, di contro, numerose le attività, proprio legate al problema COVID-19, svolte su iniziativa partita dall'interno del Centro Dati, su proposta dei Centri GIMEMA e richieste da Enti terzi.

Innanzitutto, si propone quanto è stato fatto per seguire le disposizioni di legge atte a garantire al personale il minor rischio possibile di contrarre l'infezione da Sars-Cov2, garantendo, comunque, la necessaria continuità lavorativa.

Da marzo 2020, in accordo al DPCM 1° marzo 2020, che ha esteso a tutte le imprese presenti sul territorio nazionale la possibilità di adottare la modalità di lavoro "agile", anche senza uno specifico accordo individuale tra datore di lavoro e lavoratore e Istituzioni, per tutta la durata dello stato di emergenza, la presenza del personale in ufficio è stata notevolmente ridotta. Principalmente, il personale del Centro Dati ha svolto la propria attività in *smart working*. Attraverso il consulente del lavoro è stata avviata la procedura telematica semplificata per il caricamento delle comunicazioni di *smart working* al Ministero del Lavoro e all'INPS. Per la presenza in ufficio sono stati organizzati turni. È stata messa la deviazione di chiamata sui cellulari di ciascuno. È stata creata sulla rete intranet una pagina - presente in *home page* - denominata "Emergenza COVID-19" - dove sono presenti: 1. Comunicazioni al personale; 2. Integrazione al Documento Valutazione Rischio; 3. Analisi sull'impatto sul monitoraggio; 4. Fonti informative.

Si è provveduto, mediante una *survey*, a prendere atto delle attrezzature informatiche di cui ciascuno fosse in possesso e a dotare, chi ne avesse avuto la necessità, con attrezzature dell'ufficio o acquistate *ad hoc*.

Il lavoro è stato organizzato attraverso la piattaforma TEAMS, il cui funzionamento è stato illustrato a tutte le risorse e, in data 28 febbraio 2020, è stato rilasciato il manuale d'uso "Microsoft Teams per il Centro Dati GIMEMA". Nella piattaforma sono stati creati vari canali con accesso limitato alle persone coinvolte in quel particolare processo. È stata creata una "commissione COVID-19" interna e si è provveduto a organizzare, ogni lunedì, una riunione tra la direzione e i coordinatori delle Unità e riunioni periodiche tra i collaboratori più stretti. A loro volta, i coordinatori delle Unità hanno organizzato riunioni settimanali con i collaboratori.

In vista della fine del *lock down*, nel mese di maggio, sono state intraprese una serie di misure per dotare l'ufficio di tutti i dispositivi di sicurezza e riprendere le attività in presenza: 1. Ingresso vietato a personale non GIMEMA; 2. Vietate le riunioni in presenza; 3. Vietata la partecipazione a congressi e riunioni in presenza; 4. Vietate le trasferte; 5. Vietato cibo da asporto e da conservare in frigo; 6. Casetta di legno posta nel retro dell'ufficio per pacchi e corrispondenza, che si apre il giorno dopo averla ricevuta e dopo che sia stata disinfettata; 7. Pulizie quotidiane con disinfettanti e disinfestazione periodica (ogni 15 gg); 8. Distribuzione mascherine, guanti e buste per cappotti e borse; 9. Percorso per entrata/uscita; 10. Misurazione della temperatura tramite termo scanner all'ingresso; 11. Dispositivi per igiene mani in posti strategici; 12. Firma presenza, per eventuali tracciamenti dei contatti; 13. Paratie in perspex poste sulle scrivanie, sia frontali sia laterali; 14. Regole per frequentazione luoghi in comune; 15. Postazioni occupate a scacchiera, con gestione delle presenze quotidiane tramite file Excel aggiornato mensilmente.

Sono state, quindi, adottate tutte le misure precauzionali come da disposizioni governative, dopo aver anche eseguito una valutazione del rischio, interpellato (tramite estensione della tipologia di consulenza), il Medico del lavoro e il Responsabile della sicurezza del GIMEMA. Di tutte queste disposizioni si è dato evidenza con documenti inviati via mail, condivisi sul canale TEAMS e con apposita cartellonistica affissa nei locali della sede. Nonostante tutte queste difficoltà, l'attività del Centro Dati non si è fermata. Il lavoro è stato gestito con il massimo dell'impegno da parte di tutti i collaboratori, con i quali vi sono stati contatti quotidiani e un intenso scambio di informazioni, via e-mail, TEAMS e WA.

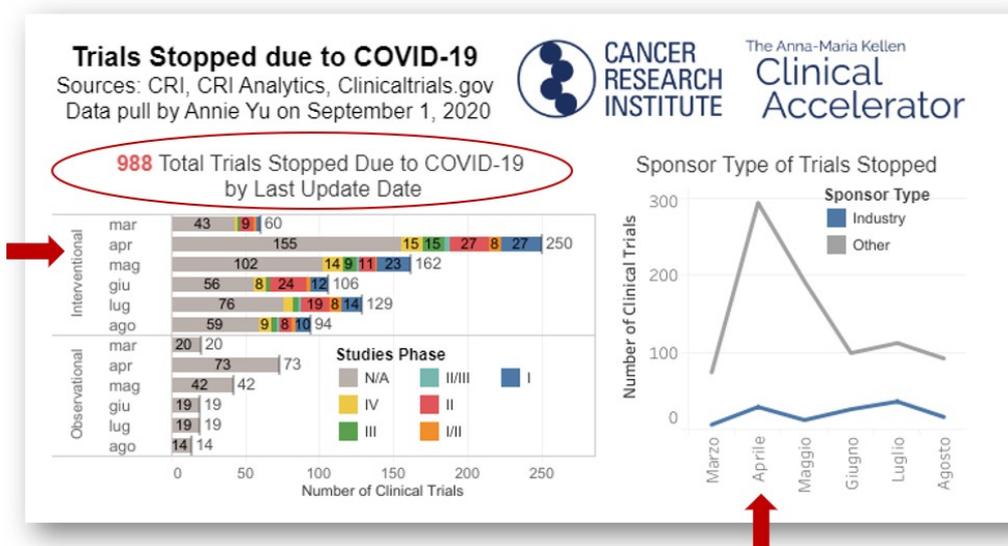
Ad inizio aprile è stato fatto un piano (di massima, considerando le difficoltà) di lavoro per Unità che poi è stato monitorato per verificarne l'andamento.

### 5.1 PROBLEMATICHE DOVUTE ALLA PANDEMIA

La gestione degli Studi clinici in questo periodo è stata molto complicata da tutta una serie di fattori esterni, causati dalla pandemia.

In alcuni Paesi molte sperimentazioni sono state chiuse e le Aziende farmaceutiche hanno dovuto ritirare alcuni dei loro *trials*.

## Impatto della pandemia da COVID-19 sulle sperimentazioni: i dati aggiornati di Clinicaltrials.gov



Ciò a Fondazione GIMEMA non è successo, anche se si è dovuto prendere atto di molte difficoltà: soprattutto nei mesi da metà febbraio a maggio 2020, gli ospedali erano in *tilt*. Molti colleghi medici si sono ammalati, molti dei reparti clinici sono stati convertiti in reparti COVID-19, molto personale è stato dirottato su reparti COVID-19, i *data manager* degli studi lavoravano in SW (lavorano tuttora), i campioni biologici viaggiavano (e viaggiano tuttora) con difficoltà, soprattutto in alcune zone d'Italia che, durante il *lock down*, erano completamente irraggiungibili, i pazienti che non presentavano caratteristiche di urgenza sono stati invitati a non recarsi in ospedale, alcuni pazienti in trattamento (anche con farmaci sperimentali), si sono positivizzati e hanno sviluppato la malattia da Sars-Cov2; il monitoraggio in sede non è più consentito o è molto difficoltoso da effettuarsi.



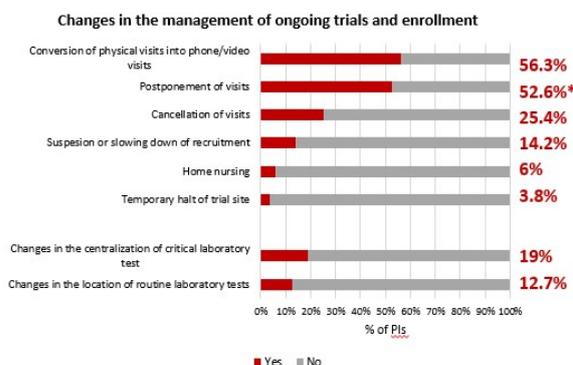
Molte misure precauzionali sono state adottate dai Centri: il monitor solo in determinati orari, solo se eseguito tampone molecolare (cosa impossibile da fare, se non in ambiente ospedaliero, almeno fino a ottobre). Il monitoraggio da remoto (come raccomandato da AIFA) è molto complicato per tutta una serie di accorgimenti e autorizzazioni (strumentazione e privacy) da parte delle Direzioni Generali degli ospedali. È stato molto difficile anche reperire monitor (soprattutto nella prima fase della pandemia) disposti a viaggiare e a recarsi negli ospedali.

Tutto questo ha portato a una riduzione del numero dei pazienti inseriti negli studi clinici (*"indeed, starting from April we registered a decline equal to 25% that continued also in May, when restrictive measures were released..."* A. Piciocchi, M. Messina *The COVID-19 pandemic and management of GIMEMA clinical trials: changes and challenges. Br J Haematol. 2020 Aug;190(4): e211-e214*) con non pochi problemi:

- ❖ difficoltà nel completare il *trial* nei tempi previsti. Questo causa due tipi di problemi:
  - il *trial* perde di significato se completato in ritardo, con conseguente minor impatto sulla comunità scientifica e minor vantaggio per i pazienti;
  - le *tranche* dei contributi da parte delle Aziende farmaceutiche subiscono un ritardo per *milestone* non raggiunte;
- ❖ difficoltà nella valutazione dei pazienti. Il rischio che si corre è che il paziente giunga all'attenzione del clinico con notevole ritardo e, quindi, con una sintomatologia molto più grave. Aumentano così i fattori di rischio, con conseguente ottenimento di risultati falsati da questa condizione.

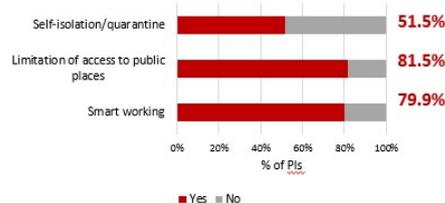
## Impatto della pandemia da COVID-19 sulle sperimentazioni GIMEMA

Risultati della survey inviata il 23 aprile ai PI di 5 studi sperimentali (LAL2116, LAL2317, LLC1114, LLC1518, CML1415)



\*Percentuali più elevate nelle leucemie croniche

Measures implemented to mitigate the risk of spreading infections to trial staff

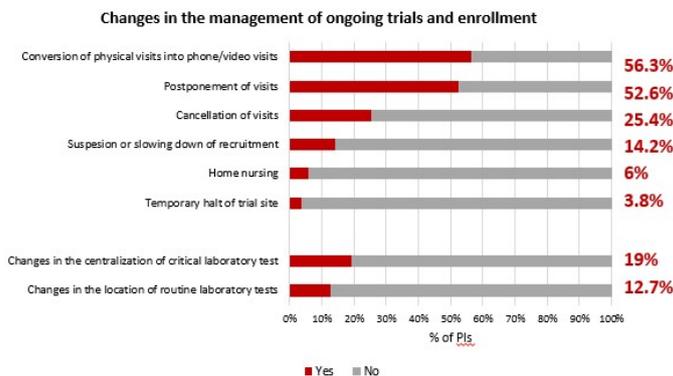


Aspetti maggiormente influenzati

- Svolgimento delle visite
- Arruolamento
- Svolgimento del monitoraggio



# Impatto della pandemia da COVID-19 sulle sperimentazioni GIMEMA



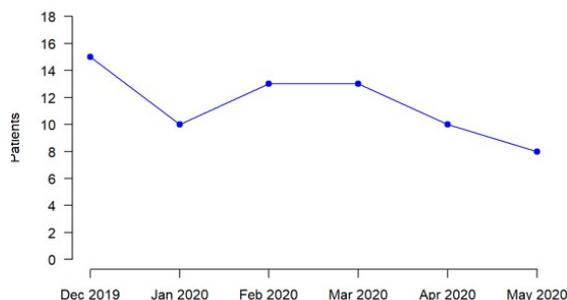
## Potenziali rischi

- Differenze rispetto alle visite svolte di persona
- Ritardi nello svolgimento delle visite programmate
- Mancanza di uniformità nel processamento dei campioni
- Problematiche nell'analisi dei risultati
- Raggiungimento delle milestone previste

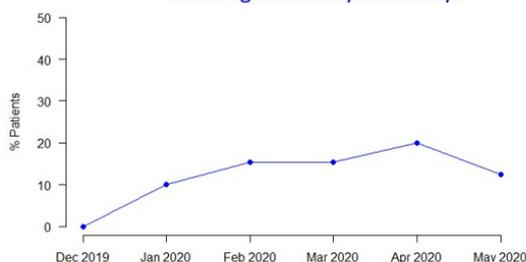
Monitoraggio mensile delle diagnosi di LAL/LAM nel periodo della pandemia da COVID-19 per

## Dati preliminari

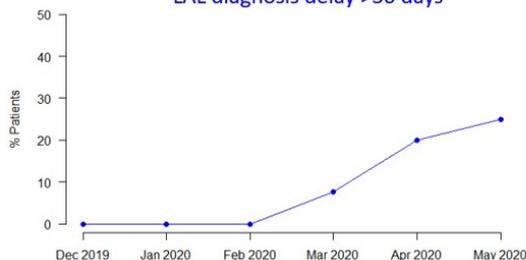
LAL diagnosis from Dec 2019 to May 2020



LAL diagnosis delay 10-30 days



LAL diagnosis delay >30 days



Dai precedenti grafici, si evidenzia molto bene il problema esposto prima del rischio di ritardo nelle diagnosi. Per il monitoraggio dei Centri, la *survey* è stata ripetuta anche a inizio dicembre. I problemi permangono, sulla base dei 36 Centri che hanno risposto:

- ❖ LAL: il 22% dei Centri riferisce una riduzione del n° di pazienti inseriti in trial clinici;
- ❖ LAM: il 40% dei Centri riferisce una riduzione del n° di pazienti inseriti in trial clinici;
- ❖ LMC: il 47% dei Centri riferisce una riduzione del n° di pazienti inseriti in trial clinici;
- ❖ LLC: il 53% dei Centri riferisce una riduzione del n° di pazienti inseriti in trial clinici.

Per ovviare a tale problema, sono state messe in campo alcune azioni:

- ❖ Commissione COVID-19 (si stanno tuttora raccogliendo le adesioni da parte dei ricercatori italiani) per:
  - valutazione e adeguamento criteri di eleggibilità degli studi, del foglio informativo e consenso informato;
  - gestione dei campioni biologici per centralizzazione (richiesta negatività del tampone del paziente, di cui viene inviato prelievo);
- ❖ *Survey* su gestione campioni per laboratori durante COVID-19;

- ❖ Valutazione delle polizze assicurative. Per il momento ci si è limitati a cambiare Compagnia e sceglierne una che non ponesse limitazioni a causa del COVID-19.

Dal momento che sono stati aperti 11 studi nuovi nell'arco degli ultimi tre mesi, che l'attività di apertura Centri è molto onerosa e che l'attività di *data management* è ridotta (in funzione della minore numerosità dei pazienti) si è deciso di concentrare le forze sull'apertura Centri, per nuovi protocolli, affidando alle risorse di DM anche parte delle attività di regolatorio. L'obiettivo è di arrivare alla primavera/estate del 2021 (momento in cui si spera la pandemia rallenti) con il maggior numero di Centri aperti possibili, per favorire l'arruolamento dei casi: più Centri che arruolano pochi casi, piuttosto che meno Centri che ne arruolano molti.

## 5.2 RISULTATI

I Centri GIMEMA ad oggi sono 129 (due in più rispetto al 2019). Nel 2020 si rilevano 30 studi "aperti", di cui 11 sperimentali e 19 osservazionali. In più ci sono 31 studi "chiusi all'arruolamento" (di cui vengono seguiti i pazienti in *follow up*) di cui 26 sperimentali e 5 osservazionali.

	Tipologia	Aperti arruolamento	Chiusi arruolamento	In attivazione (in fase di apertura)	In lavorazione (nuova proposta)	Chiusi	Sospesi	Totale
LA	Osservazionale	8	0	0	1	0	0	9
	Sperimentale	9	18	4	3	11	0	45
	Totale	17	18	4	4	11	0	54
LM C	Osservazionale	5	1	0	0	1	0	7
	Sperimentale	0	3	0	0	4	0	7
	Totale	5	4	0	0	5	0	14
LLC	Osservazionale	3	1	0	1	4	0	9
	Sperimentale	1	3	1	1	5	0	11
	Totale	4	4	1	2	9	0	20
ITP	Osservazionale	1	1	0	1	2	0	5
	Sperimentale	0	2	0	0	2	0	4
	Totale	1	3	0	1	4	0	9
MD S	Osservazionale	0	0	0	0	1	0	1
	Sperimentale	2	1	0	0	2	0	5
	Totale	2	1	0	0	3	0	6
MP N	Osservazionale	0	0	0	0	0	0	0
	Sperimentale	0	0	0	1	0	0	1
	Totale	0	0	0	1	0	0	1
QO L	Osservazionale							
Altr e	Osservazionale	1	0	0	1	2	0	4
	Sperimentale	0	0	0	3	0	0	3
	Totale	1	0	0	4	2	0	7
Totale complessivo		30	30	5	12	34	0	111

Undici sono gli studi che sono stati sottomessi, nel corso del 2020, ai Comitati Etici e Autorità competenti, cui si aggiungono i 5 progetti della Qualità di Vita (QoL).

Di seguito si riporta l'elenco dei protocolli nuovi sottomessi nel 2020.

Codice studio	Titolo	Data sottomissione a CE e AIFA
MDS0519	Prospective randomized study on the feasibility of allogeneic stem cell transplantation in higher-risk-myelodysplastic syndromes, performed upfront or preceded by azacitidine or conventional chemotherapy, according to the BM-blast proportion (ACROBAT trial)	20/01/2020
CLL1920	A retrospective and prospective study to evaluate the clinical and biologic features and outcome of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with venetoclax outside clinical trials in Italy	06/03/2020
AML2120	A PROSPECTIVE MULTICENTRE OBSERVATIONAL STUDY FOR THE EVALUATION OF CLINICAL-HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FAMILIAL ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDSs)	30/06/2020
AML2020	Tagraxofusp in Patients with CD123+ or with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Immunophenotype-like Acute Myeloid Leukemia	09/09/2020
ALL2620	Ponatinib for the management of minimal residual disease (MRD) and hematological relapse in adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) patients	20/10/2020
AML2320	Prospective and Retrospective Observational evaluation of Real World Outcome of Unfit Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with the Combination Venetoclax plus Hypomethylating Agents, under the Italian Law No.648/96	27/10/2020
RD0120	Langerhans Cell Histiocytosis in adults: a collaborative, prospective-retrospective, observational GIMEMA study	16/11/2020
AML2220	ROLE OF ADRENOMEDULLIN IN LEUKEMIC ENDOSTEAL/VASCULAR NICHES	18/11/2020
ALL2720	Advancing chemical and genomic strategies for relapsed/refractory T-ALL and ETP-ALL**	30/11/2020
CLL2020	Impact of treatment with targeted therapies on the generation of effective CAR T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia**	02/12/2020
MDS0620	Molecular mechanisms of disease relapse after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome**	14/12/2020
** questi tre studi sono i vincitori del Bando delle Idee 2019		
<b>STUDI QoL</b>		
QoL-MPN 0118 Prophecy	Patient-Reported Outcomes in PHiladelphia-nEgative Cytogenetic mYeloproliferative neoplasms. PROPHECY Study	05/04/2019*
EMPATHY	Evaluating Patient-Reported Outcomes Monitoring in Routine Care of Patients with Chronic Myeloid Leukemia for Increasing Adherence and Clinical Response to THERapY: The EMPATHY Pilot Study	06/03/2020
ALLIANCE	An onLine-pLatform to improve patient-centered care during the COVID-19 pAndemic: a GIMEMA surveillaNce program in hematologiC malignanciEs	04/05/2020
MDS-RIGHT	(EU Horizon 2020 Project)	30/11/2016**
QoL-MM 1016	CLinical decision-making, prognosis, quALity of life and satisfaction with caRe in patlents with relapsed/refracTory multiple mYeloma (CLARITY)	18/10/2019*

\*Studi con data 2019 ma sottomessi nel 2020 (Prophecy: 1° verbale 2019 sospensivo, parere definitivo ed attivazione 2020)

(Clarity: lo studio è stato in sospenso al CE fino ad Aprile 2020, c'è stato il cambio Sperimentatore Principale ed è stato approvato a Luglio 2020)

\*\*la data corrisponde alla prima attivazione del progetto MDS Right, la EC ha approvato nel 2020 un ulteriore emendamento al progetto



Una descrizione dettagliata merita lo studio ALLIANCE.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto un profondo impatto sull'assistenza sanitaria in Italia e, più in generale, nel mondo. A causa della pandemia, le attività di *screening* per i tumori solidi sono diminuite in maniera drastica: si sono rilevati oltre un milione di esami di *screening* in meno, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, e un ritardo medio nella proposta degli esami diagnostici di tre mesi.

Quale conseguenza, vi sono dati preliminari che indicano come i pazienti affetti da tumore mostrino un aumento del rischio di mortalità. A tutto questo va aggiunta, poi, l'estrema variabilità fra Regioni e, anche, all'interno della stessa Regione, in termini di tempistiche e modalità di riprogrammazione delle attività di *screening*.

Se si riporta ciò all'interno del campo dell'Ematologia, dove, di fatto, l'attività di prevenzione e *screening* è pressoché nulla, la situazione è, se possibile, ancora peggiore. Si sta assistendo a una riduzione di circa il 40% di nuove diagnosi di malattia al primo stadio, tanto da comprometterne il trattamento o da dover affrontare cure molto più invasive. D'altro canto, ai pazienti con diagnosi già nota, essendo essi molto fragili e con un sistema immunitario già molto compromesso dalla malattia di base e dalle terapie eseguite, è stato consigliato di recarsi in ospedale solo se strettamente necessario, per non esporli al rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2. Questi pazienti sono due volte più fragili del resto della popolazione di fronte all'infezione da SARS-CoV-2. A confermarlo è uno studio promosso dalla SIE - Società Italiana di Ematologia - pubblicato a ottobre su *The Lancet Haematology*: tra febbraio e maggio 2020 sono stati seguiti 536 pazienti con un tumore del sangue e positivi al Coronavirus; il 37% di questi è deceduto, ovvero si è registrato un tasso di mortalità che è 2,4 volte superiore, rispetto a quello della popolazione generale, e 41,3 volte maggiore, rispetto a quello osservato nei pazienti onco-ematologici prima della pandemia.

Per tale motivo, tutte le strategie e gli strumenti che permettono di ovviare alla necessità di un incontro in presenza in ospedale sono attualmente incentivati, rendendo di fatto la telemedicina una componente essenziale per assicurare, comunque, una buona assistenza sanitaria.

All'interno di questo complesso scenario, la Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli ONLUS, in collaborazione con una Compagnia Internazionale specializzata in servizi di telemedicina, ha recentemente sviluppato una piattaforma digitale (GIMEMA-ALLIANCE) dedicata ai pazienti affetti da tumori ematologici. L'intento è di aiutare i medici ematologi nel riconoscimento precoce e nella gestione tempestiva dei problemi dei loro pazienti. Questo nuovo strumento, concepito per essere pienamente conforme al vigente Regolamento Generale Europeo per la Protezione dei Dati (GDPR), può anche essere facilmente adattato per l'uso anche in altri Paesi.

GIMEMA-ALLIANCE è il primo sistema di assistenza sanitaria digitale in Italia, dedicato ai pazienti ematologici e ai loro medici. Si tratta di uno strumento che consentirà ai pazienti di condividere in tempo reale informazioni sul proprio stato di salute, e permetterà ai medici di fare scelte terapeutiche sempre più personalizzate.

La piattaforma si compone di due portali web ad accesso sicuro protetto da *password*: uno a disposizione dei medici ([physician-alliance.gimema.it](http://physician-alliance.gimema.it)) e uno a disposizione dei pazienti ([alliance.gimema.it](http://alliance.gimema.it)). La sicurezza del sistema web di raccolta dati GIMEMA-ALLIANCE è pienamente conforme ai più alti *standard* di protezione dei dati. La piattaforma resterà aperta per due anni e i pazienti che vi saranno registrati avranno un periodo di *follow-up* di due anni, a partire dalla data di registrazione.

Un sistema di *alert* automatici generati dalla piattaforma (in base ad algoritmi già implementati nel sistema stesso) ha lo scopo di migliorare la possibilità del medico ematologo di esercitare un ruolo proattivo



nell'eventuale gestione del paziente a rischio elevato di infezione da SARS-CoV-2 o, eventualmente, appena diagnosticato di COVID-19. Inoltre, permetterà una migliore consapevolezza del medico, sullo stato di salute generale del paziente e sul livello di aderenza alla terapia prescritta.

La piattaforma ha anche una componente di Video-consultation, che può essere usata dai medici in base, secondo le esigenze che si presenteranno.

Si auspica che la piattaforma GIMEMA-ALLIANCE diventi un grande database di tutte le informazioni sul corso clinico e di sopravvivenza, la qualità della vita e il profilo dei sintomi nel corso del tempo di quei pazienti affetti tumori ematologici.



La lavorazione dei protocolli elencati in precedenza, più quelli in coda dell'anno precedente, ha comportato un enorme lavoro da parte dell'Unità "affari regolatori" che, come descritto in precedenza, è stata potenziata con risorse in precedenza occupate da attività di *data management*, nell'ottica di aprire più Centri possibile e farsi trovare pronti al miglioramento della situazione pandemica. In breve, si riporta qualche numero:

- sono circa 50 (i 30 aperti più una ventina dei 30 chiusi all'arruolamento) gli studi di cui si è occupata l'Unità;
- indicativamente si sono ottenuti 150 pareri favorevoli e conclusi 90 contratti con le Aziende Ospedaliere;
- a questi si aggiungono altri 70 riscontri dati ai CE e 43 contratti in negoziazione;
- 207 Centri sono stati aperti all'arruolamento;
- molti protocolli sono stati emendati e in più sono stati presentati circa 30 cambi di PI.

Sono altresì state svolte le attività per: i) organizzare le visite di monitoraggio da remoto (secondo le indicazioni AIFA, facenti seguito all'emergenza sanitaria); ii) gestire i rapporti con aziende fornitrici di servizi; iii) condividere le procedure con gruppi collaboratori e l'analisi dell'impatto del virus sugli studi GIMEMA, che ha comportato, in diversi casi, la revisione delle modalità di alcune *Clinical Operations* (distribuzione IMP, *monitoring*, ecc.).

Si è provveduto all'approvvigionamento presso le aziende farmaceutiche di una decina di farmaci sperimentali, alcuni dei quali in situazione di forte carenza. Sono state effettuate 25-30 spedizioni al mese di medicinali sperimentali ai Centri.

L'attività "affari regolatori" dell'Unità di QoL ha conseguito l'apertura all'arruolamento di 59 Centri.

Nella tabella sottostante, estratta dal report che viene presentato insieme al Riesame della Qualità, durante l'*audit* annuale per la Certificazione ISO, tenutosi anche nel 2020, si riporta qualche numero che dà l'idea delle attività e dei risultati del lavoro svolto.

ATTIVITÀ DEL CENTRO DATI	OBIETTIVO AL 31/12/2020	RISULTATO ANNO 2020	Nuovo Obiettivo
N. proposte andate a buon fine	7	11	8
N° Centri associati (al 31/12)	125	127	127
% di protocolli approvati dal CE coordinatore	100%	100%	100%
N° protocolli sospesi dal CE coordinatore	0	0	0
N° emendamenti al protocollo (studi emendati)	5	4	4
N° di pazienti registrati	500	734	500
N° di riunioni organizzate	20	5	20 in TC
N° progetti di statistica	10	12	10
N° pubblicazioni e abs**	20	49	30

Nel 2020 sono stati pubblicati 49 lavori tra *abstract* a congressi e *paper*.

Il più importante successo è stato il lavoro pubblicato sul NEJM riguardante i risultati del protocollo LAL 2116.



Tre lavori sono stati dedicati al problema del COVID 19 nelle malattie ematologiche:

1. *The COVID-19 pandemic and management of GIMEMA clinical trials: changes and challenges.* Piciocchi A, Messina M, Soddu S, La Sala E, Paoloni F, Giuliani G, Marino MR, Petrelli C, Gorreo Renzulli L, Fazi P, Vignetti M. Br J Haematol. 2020 Aug;190(4)
2. *How the coronavirus pandemic has affected the clinical management of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Italy-a GIMEMA MPN WP survey.* Palandri F, Piciocchi A, De Stefano V, Breccia M, Finazzi G, Iurlo A, Fazi P, Soddu S, Martino B, Siragusa S, Albano F, Passamonti F, Vignetti M, Vannucchi AM. Leukemia. 2020 Oct;34(10):2805-2808.
3. *COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey.* Breccia M, Piciocchi A, De Stefano V, Finazzi G, Iurlo A, Fazi P, Soddu S, Martino B, Palandri F, Siragusa S, Albano F, Passamonti F, Vignetti M, Vannucchi AM. Leukemia. 2020 Oct;34(10):2813-2814.

Le tre pubblicazioni più importanti dell'unità di Qualità di Vita sono le seguenti:

1. Efficace F, Cottone F, Oswald LB, Cella D, Patriarca A, Niscola P, Breccia M, Platzbecker U, Palumbo GA, Caocci G, Stauder R, Ricco A, Petranovic D, Caers J, Luppi M, Fianchi L, Frairia C, Capodanno I, Follini E, Sarlo C, Fazi P, Vignetti M. The IPSS-R more accurately captures fatigue severity of newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes compared with the IPSS index. *Leukemia*. 34(9):2451-2459, 2020;
2. Efficace F, Collins GS, Cottone F, Giesinger JM, Sommer K, Anota A, Schlüssel MM, Fazi P, Vignetti M. Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*. 24(2):250-267, 2021;
3. Chakraborty R, Cannella L, Cottone F, Efficace F. Quality of patient-reported outcome reporting in randomised controlled trials of haematological malignancies according to international quality standards: a systematic review. *Lancet Haematology*. 7(12):e892-e901, 2020.

Ad inizio 2020, l'AIFA ha pubblicato il report sulle Sperimentazioni Cliniche in Italia, relativo all'anno 2019.

**Tabella 17**  
Sperimentazioni per promotore no profit  
SC autorizzate nel 2019: 156

	Promotore No profit	2019		
		SC	%	% cum.
1	Fondazione Pol. Univ. A. Gemelli Ircs Università Cattolica del Sacro Cuore	5	3,2	3,2
2	Istituto Europeo di Oncologia	5	3,2	6,4
3	Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale	5	3,2	9,6
4	A.O.U. Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	4	2,6	12,2
5	Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena	4	2,6	14,7
6	European Organisation for Research and Treatment Of Cancer (EORTC)	4	2,6	17,3
7	Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Dei Tumori"	4	2,6	19,9
8	G.O.N.O. - Gruppo Oncologico del Nord Ovest	4	2,6	22,4
9	Ospedale San Raffaele	4	2,6	25,0
10	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona	3	1,9	26,9
11	Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell' Adulto) Franco Mandelli Onlus	3	1,9	28,8
12	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	3	1,9	30,8
13	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)	3	1,9	32,7
14	IRCCS Istituto Clinico Humanitas	3	1,9	34,6
15	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma	3	1,9	36,5
16	Istituti Fisioterapici Ospitalieri	3	1,9	38,5
17	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"	3	1,9	40,4
18	Italian Sarcoma Group	3	1,9	42,3
19	Umberto I - Policlinico di Roma	3	1,9	44,2

La Fondazione GIMEMA risulta tra i primi promotori *no profit* e coloro che la precedono sono Istituti o Università, che fanno sperimentazioni su tutte le patologie oncologiche e non.

### 5.3 RETI DI LABORATORIO

**LabNet:** è una rete che coinvolge i medici di oltre 130 Ematologie italiane e 61 Laboratori specializzati, permettendo un'interpretazione diagnostica corretta e un monitoraggio della risposta al trattamento farmacologico per pazienti con Leucemia Mieloide Cronica, Leucemia Mieloide Acuta, Neoplasie Mieloproliferative Philadelphia negative (MPN Ph-) e pazienti con Sindromi Mielodisplastiche.

Il progetto nasce con una finalità assistenziale: garantire a tutti i pazienti la stessa accuratezza negli esami diagnostici, indipendentemente dal Centro presso il quale sono in cura.

Il paziente può, così, avvalersi di un esame diagnostico effettuato in uno dei Laboratori in rete, che operano secondo elevati *standard* europei:

- il paziente esegue il prelievo di sangue presso il Centro ematologico dove è in cura;



- il Centro spedisce il campione con un corriere gratuito dedicato al Laboratorio aderente al network LabNet;
- il campione è analizzato dal Laboratorio, tramite sofisticate indagini molecolari o istopatologiche, standardizzate e condivise dal network.

Da un confronto tra i dati aggregati del 2020 e quelli relativi al 2019 si evidenzia un incremento nell'inserimento dei casi.

Il maggior numero di casi è stato registrato dopo l'estate 2020, anche in questo caso a causa della ridotta operatività dei Centri, in seguito all'emergenza sanitaria COVID-19, a partire dal mese di marzo 2020.

#### Network LabNet 2020

Anno 2020	Pazienti	Esami richiesti	Esami refertati
LabNet CML	9769	11306	9156
LabNet AML	1924	3052	2029
JakNet	483	236	225
LabNet MDS	33	33	30

Si segnala che prende avvio, anche se a fatica, la registrazione dei casi all'interno della piattaforma LabNet MDS. Per tale motivo, per LabNet MDS, si è deciso di dedicarsi a progetti particolari, dando la priorità alle attività dei gruppi di lavoro, "Ferro" e "Morfologia", e a progetti associati di natura educativa e formativa. A fine 2020 è stato presentato a Novartis - che ha approvato - un piano triennale di progetti LabNet, per un co-finanziamento totale di poco meno di 1,6 milioni di euro. Il piano prevede anche l'implementazione di un sistema di teleconsulto di vetrini, a scopo sia educativo sia diagnostico, da realizzarsi nel 2021.

Di seguito si riporta lo stato della Certificazione di qualità dei Laboratori LabNet, che, anche se un po' a fatica, causa la situazione di emergenza sanitaria COVID-19, è proseguita comunque nel corso del 2020:

- ❖ LabNet AML: si è stabilito che il requisito per l'attivazione di nuovi Laboratori è la predisposizione del certificato UK NEQAS, per l'analisi qualitativa del pannello base mutazionale. Sono state raccolte le certificazioni UK NEQAS per i 34 laboratori aderenti al progetto LabNet AML. Il controllo qualità per l'analisi quantitativa è stato posticipato al 2021, per tutti i laboratori della rete, a causa della situazione di emergenza sanitaria COVID-19. È stato acquistato il materiale di riferimento a cura dei laboratori di coordinamento e si provvederà alla distribuzione entro il 2021. Si prevede l'analisi dei risultati entro l'anno 2021;
- ❖ JakNet: è stato previsto un *quality control round* 2020-2021, da svolgere entro il 31 marzo 2021, che vede la partecipazione di tutti i laboratori aderenti alla rete e dei laboratori di nuovo ingresso. Hanno partecipato 43 laboratori JakNet. È in corso la raccolta dei risultati per l'analisi di *performance* di ciascun laboratorio. È stata prevista la possibilità di svolgere un *round* successivo, durante il 2021, dedicato ai 7 laboratori che hanno segnalato particolari criticità organizzative interne e di risorse umane, in relazione alla situazione di emergenza sanitaria COVID-19;
- ❖ LabNet CML: sono stati svolti i controlli di qualità per i 55 laboratori della rete. Si completerà l'analisi dei risultati del *quality control round* 2020-2021 entro il mese di aprile 2021.



### 5.3.1 ITALLAB

Il progetto è nato per consentire ai Centri di Ematologia di usufruire di un esame, la valutazione della *Minimal Residual Disease* (MRD), oggi indispensabile per una corretta gestione clinica di un paziente affetto da LAL, anche quando questo non fosse disponibile localmente. Il progetto è a disposizione di tutti quei pazienti che non sono arruolati in protocolli clinici GIMEMA, all'interno dei quali questo servizio è già offerto.

MRD ITALLAB è gestito attraverso una piattaforma web, che è stata attivata a partire dal 1° gennaio 2019.

I Centri si possono registrare e possono richiedere la valutazione della MRD per i loro pazienti, nei punti decisionali previsti in schemi MRD-oriented.

Data la complessità tecnologica della valutazione della MRD, sono stati identificati, per il momento, tre Laboratori Hub, che fungono da riferimento per i Centri aderenti italiani e che costituiscono gli unici laboratori italiani esperti di LAL dell'adulto, riconosciuti a livello internazionale dal Consorzio EuroMRD, la cui finalità è standardizzare e mantenere la qualità delle valutazioni MRD a un livello ottimale.

Al di là del servizio reso per un'ottimale gestione dei pazienti, il progetto ha anche altri obiettivi:

- ❖ implementare una rete di laboratori italiani che possano fornire un'appropriata valutazione della MRD, tramite metodiche molecolari, estendendo le competenze dei primi 3 laboratori ad altri che desiderino partecipare alla rete;
- ❖ garantire a pazienti affetti da LAL dell'adulto l'accesso a un esame altamente specifico, eseguito presso Laboratori prescelti sulla base di caratteristiche oggettive di qualità (con controlli periodici di qualità);
- ❖ consentire agli ematologi italiani di partecipare ad attività di *training* formativo sulla valutazione della MRD, al fine di condividere la *best practice* metodologica, ottimizzare l'efficacia del servizio e incrementare il grado di *expertise* dei Centri Spoke.

Durante il biennio 2019-2020 hanno usufruito del progetto 28 pazienti, per i quali sono state richieste 33 valutazioni della MRD.

Il Comitato Scientifico ha concordato di ampliare il progetto, attivando MRD ITALLAB 2.0 a partire dal 27 maggio 2020, che include la valutazione alla diagnosi e ulteriori punti decisionali, per il monitoraggio della MRD da parte dei tre Laboratori hub di riferimento.

A partire dal maggio 2020 hanno usufruito del progetto 65 pazienti, per i quali sono state eseguite 57 richieste totali di esordio e valutazione MRD.

Si registrano nel 2020: i) 35 Centri clinici associati al Laboratorio hub di Roma Sapienza; ii) 10 Centri clinici associati al laboratorio hub di Bergamo; iii) 7 Centri clinici associati al Laboratorio hub di Palermo; iv) 11 Centri clinici in fase completamento delle procedure regolatorie di attivazione.

Nei mesi di novembre e dicembre 2020, si è svolta la campagna educativa nazionale, che si pone l'obiettivo di aumentare la consapevolezza dell'importanza del monitoraggio del MRD nei pazienti affetti da LLA, e garantire la *compliance* dei Centri ematologici alle procedure operative nell'ambito del progetto.

I destinatari della campagna sono stati i Centri Spoke italiani di Ematologia, che seguono pazienti adulti affetti da LLA, e che hanno richiesto di utilizzare il servizio.

Sono stati, inoltre, predisposti *training* specifici (contenenti il materiale educativo e le procedure da mettere in atto) per i Centri aderenti al progetto, con l'obiettivo di fornire l'assistenza e il supporto necessario agli ematologi dei Centri, nella gestione di tutte le procedure operative e per il corretto utilizzo della piattaforma web, già implementata nell'ambito del progetto MRD ITALLAB.



## 6 STUDI CLINICI E PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON TERZI

---

Nella presente parte si dà conto degli studi clinici e dei progetti promossi in collaborazione con GIMEMA e dei progetti per i quali il Centro Dati ha avuto incarichi nella gestione.

### 6.1 PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON ALTRI ENTI

Il **Progetto Harmony** ha come obiettivo la condivisione di dati clinici ematologici tra Gruppi Cooperatori, Aziende Farmaceutiche e Istituti di Ricerca. Nel 2020 la Fondazione GIMEMA è stata coinvolta in una ricerca (*Eurobank ALL*) promossa dall'Università di Newcastle:

- ❖ Harmony ALL: sono stati condivisi i dati dello studio ALL1308, che sono stati accettati da Harmony e per i quali si è ricevuto un rimborso di 5.099 euro;
- ❖ Harmony APL: sono stati condivisi i dati dello studio APL0406 e si è in attesa della valutazione di qualità da parte della Commissione;
- ❖ Harmony AML: è stato presentato lo schema dei dati dell'AML1310 e si è in attesa della valutazione del rimborso massimo applicabile da parte di Harmony, per poter proseguire con la sottoscrizione del *Data Sharing Agreement* e successivamente condividere i dati.

#### **Progetto PROFFIT *Financial Toxicity in Oncology from Worldwide to Italy*.**

Su invito del Prof. Perrone, coordinatore del progetto finanziato da AIRC, si è discusso l'impatto positivo delle *no profit* (quali AIL e GIMEMA) nel limitare la cosiddetta "tossicità finanziaria", a cui vanno incontro pazienti e loro familiari per supporto logistico, terapia domiciliare, farmaci innovativi a costo zero, diffusione della competenza sul territorio nazionale, così da limitare la necessità di spostamenti.

La Fondazione sta continuando nelle sue attività di "*lobbying*" con le Istituzioni, con l'obiettivo di presentare al mondo politico, sia a livello regionale sia nazionale, le sue attività e l'impatto che queste hanno nel sostenere, integrare e, a volte, surrogare ruoli propri del Servizio Sanitario Nazionale e delle istituzioni di ricerca pubbliche, promuovendo l'avanzamento delle conoscenze e la qualità dell'assistenza.

Il GIMEMA è stato invitato a far parte del Tavolo tecnico per modificare il Decreto-legge sui Comitati Etici a proposito delle Sperimentazioni Cliniche *no profit*.

### 6.2 PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON ALTRE FONDAZIONI

**GIMEMA CLL1818:** si tratta di un protocollo sperimentale in cui è prevista la collaborazione con la Fondazione Italia Linfomi (FIL) alla quale sono delegate alcune attività dello studio, come ad esempio la Farmacovigilanza. Lo studio è stato aperto nel corso del 2020. È stato fatto anche un *Investigator's Meeting* per l'addestramento dei Centri coinvolti.

**Indagine nazionale su ITP e COVID-19:** il GIMEMA ha partecipato a un progetto europeo per i pazienti ITP. L'indagine nazionale su ITP e COVID-19 rientra in un progetto europeo coordinato *dall'European Research Consortium on ITP* (ERCI).

Per l'Italia il progetto è coordinato da Francesco Rodeghiero, Nicola Vianelli e Paola Fazi. Grazie alla stretta collaborazione tra la Fondazione GIMEMA e la Fondazione Progetto Ematologia (FPE) è stato possibile tracciare i casi dei pazienti ITP con positività al COVID-19 e rilevare tutte le eventuali modifiche adottate nella gestione dei pazienti ITP durante questo periodo di emergenza.



### 6.3 PROGETTI PER CONTO DI TERZI

**Protocollo TSUNAMI.** La Fondazione GIMEMA ha ricevuto l'incarico da parte di AIFA e ISS per la gestione, l'implementazione del DB, la gestione della raccolta dati e il monitoraggio per il protocollo TSUNAMI (*Transfusion of convalescent plasma for the treatment of severe pneumonia due to SARS-CoV2*).

Si tratta di uno studio italiano comparativo randomizzato per valutare l'efficacia e il ruolo del plasma ottenuto da pazienti convalescenti da COVID-19. Lo studio è stato aperto a maggio 2020 e si è chiuso all'arruolamento dei casi a dicembre 2020. Sono in corso le attività di monitoraggio e chiusura Centri.

**CML OITI.** Si tratta di un Protocollo Osservazionale sull'uso del Ponatinib nella Leucemia Mieloide Cronica, di cui è promotore un'Azienda Farmaceutica (Incyte) e per il quale il Centro Dati GIMEMA ha l'incarico di CRO. Nel corso del 2018 è partita la raccolta dei dati. Nel Giugno 2019 è stato sottomesso un emendamento al Protocollo, ritenuto necessario dallo Sponsor, per aggiornare la sezione statistica, alla luce dei risultati dello Studio PACE, pubblicati nel Luglio 2018. Nell'emendamento è stata inoltre meglio specificata la durata di osservazione dei pazienti, che si concluderà 24 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente, a ottobre 2020. È in corso il *data cleaning* per la preparazione di un abs per l'ASH 2021.

**GIMEMA LAL 1811.** Nel 2017 fu avviato il progetto relativo alla procedura per l'acquisto dei dati del Protocollo GIMEMA LAL 1811 (Ponatinib nelle LAL Ph+) da parte di *Incyte*. A tal fine si sono susseguiti due emendamenti, il primo dei quali volto a convertire la natura della Sperimentazione da *no profit* a *profit* (l'AIFA ha dato la sua approvazione in data 06/04/2018) e sono state ottenute tutte le approvazioni da parte dei Comitati Etici. Sono state condotte tutte le negoziazioni dei contratti con le Aziende Ospedaliere, le visite di monitoraggio presso i Centri, e la messa a punto di tutte le procedure, per assicurare la qualità dei dati. Nel 2020 è stato sottomesso un manoscritto a Blood da parte dell'Azienda, come ultimo passo prima di espletare le procedure per l'autorizzazione di EMA.

**GIMEMA APL 0618 (PASS Study).** Si tratta di un protocollo osservazionale *profit*, sponsorizzato dalla Fondazione GIMEMA, condotto nei Centri italiani, e si inserisce nel contesto più ampio, a livello europeo, di uno studio PASS (*Post Authorization Safety Study*), richiesto da EMA a Teva Pharmaceuticals, l'Azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del Trisenox (Triossido di Arsenico).

Lo studio è aperto all'arruolamento dei pazienti. Al termine del 2020 sono stati arruolati 25 casi (inizio trattamento 2019, 13 pazienti; inizio trattamento 2020, 12 pazienti).

**APOLLO** "A randomized Phase III study to compare arsenic trioxide (ATO) combined to ATRA and idarubicin versus standard ATRA and anthracycline-based chemotherapy (AIDA regimen) for patient with newly diagnosed, high-risk acute promyelocytic leukemia".

Prosegue l'arruolamento dei pazienti italiani. Per buona parte del 2019 non è stato possibile arruolare nuovi pazienti, a causa della mancanza del farmaco sperimentale, che l'Azienda produttrice Teva non ha reso disponibile. L'arruolamento è ripreso a inizio 2020. Sono stati aperti nuovi Centri. Mensilmente si tengono TC con i Tedeschi promotori dello studio. 18 sono i pazienti inseriti dai 31 Centri italiani aperti all'arruolamento.



**AML 1301.** *Intergroup Study (EORTC-1301-LG) 10-day decitabine versus conventional chemotherapy (“3+7”) followed by allografting in AML patients ≥ 60 years: a randomized phase III study of the EORTC Leukemia Group, CELG, GIMEMA and German MDS Study Group.*

È in corso il *data cleaning* successivo alla chiusura dell’arruolamento dei pazienti. Proseguono le visite di monitoraggio.

**ADIPOA2.** È un progetto coordinato dal Prof. Christian Jorgensen (University Hospital Montpellier), e affidato a GIMEMA da ECRIN (The European Clinical Research Infrastructure Network) per la parte delle prassi regolatorie (amministrative ed etiche) e dell’attività di monitoraggio. Il Progetto vede coinvolti gli ortopedici/reumatologi del Rizzoli di Bologna e dell’Ospedale di Padova. Partito nel 2018, lo studio è stato oggetto di stop da parte delle Autorità Competenti (AIFA) per un problema legato alla preparazione delle cellule staminali (contaminazione). Nell’agosto 2019 è stato sottomesso un emendamento per la ripresa dell’arruolamento, tuttavia detto emendamento ha ricevuto approvazione a condizione. Quest’ultima non è stata accettata dal Promotore e, pertanto, proseguono solo le attività di *follow-up* del protocollo, di cui la Fondazione continua a occuparsi, per gli aspetti regolatori e le attività di monitoraggio.

Nel 2020 si è lavorato sulla risoluzione *query* (ottobre), selezione e qualifica monitor Freelancer (il problema con la CRO Phidea ha coinvolto anche questo studio), training e handover.

**RESPINE.** Si tratta di uno studio di fase 2/3 prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che compara la terapia intradiscale di cellule staminali mesenchimali allogeniche, estratte da midollo osseo, con un trattamento di controllo in soggetti affetti da lombalgia, causata da malattia degenerativa del disco intervertebrale non responsiva alla terapia convenzionale. Questo progetto è stato affidato a GIMEMA (come CTU) nell’ambito della convenzione ISS- ECRIN-ERIC. A fine 2018 sono iniziate le attività necessarie per le quali è stata chiesta la collaborazione al Centro Dati (regolatorio e monitoraggio) che proseguono regolarmente. A febbraio 2019 è stato sottomesso l’emendamento per allineamento del protocollo in tutti gli Stati membri partecipanti.

Nel 2020 sono state effettuate 2 visite on-site (febbraio e settembre), è stato sottomesso l’emendamento 1 (febbraio), è stato condotto il training al Centro (aprile) ed è stato sottomesso l’emendamento allineamento PIS (agosto).

**ACTIVE.** Lo studio è promosso dall’Università Campus Bio-Medico di Roma ed è finanziato dall’INAIL (Istituto Nazionale per l’Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro). Il progetto è coordinato dal Prof. Gianluca Vadalà, che ha delegato a GIMEMA le attività regolatorie di *start-up* e ha richiesto in seguito di occuparsi anche delle attività di monitoraggio. È uno studio di efficacia di fase IIb, monocentrico, prospettico, randomizzato, controllato in doppio cieco, con l’obiettivo di confrontare la terapia intradiscale, con cellule mesenchimali autologhe, estratte da midollo osseo, con un trattamento di controllo in lavoratori affetti da lombalgia cronica, a causa della degenerazione del disco intervertebrale lombare multilivello non responsivi alla terapia convenzionale.

La sottomissione dello Studio è stata eseguita a dicembre 2019. Nel 2020 è stato fatto un emendamento per allineamento versioni (aprile sottomissione- maggio approvazione) e si è conclusa l’attività delegata al GIMEMA.



## 7 ATTIVITÀ COLLEGATE ALLA RICERCA

### 7.1 LABORATORI DI CHIMICA CLINICA

I Laboratori di analisi collegati alle Ematologie sono parti interessate nel processo di ricerca e, pertanto, va documentato il loro stato circa le procedure di qualità.

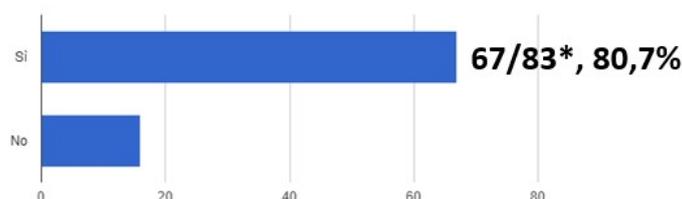
La Fondazione GIMEMA ha iniziato, per ciò, il censimento dei Laboratori di chimica clinica italiani, per conoscere quanti di questi abbiano la certificazione di qualità, per le indagini che impattano sui protocolli di ricerca.

Nel 2020 è proseguito il lavoro dell'acquisizione delle informazioni circa le certificazioni dei Laboratori: è stata incrementata l'attività di raccolta dei dati, e precisamente è stata fatta un'altra *survey*, a cui ha risposto il 74% dei Centri attivi. Trattasi di un ottimo risultato che dà un ampio margine di tranquillità circa l'affidabilità delle strutture cui ci si riferisce.

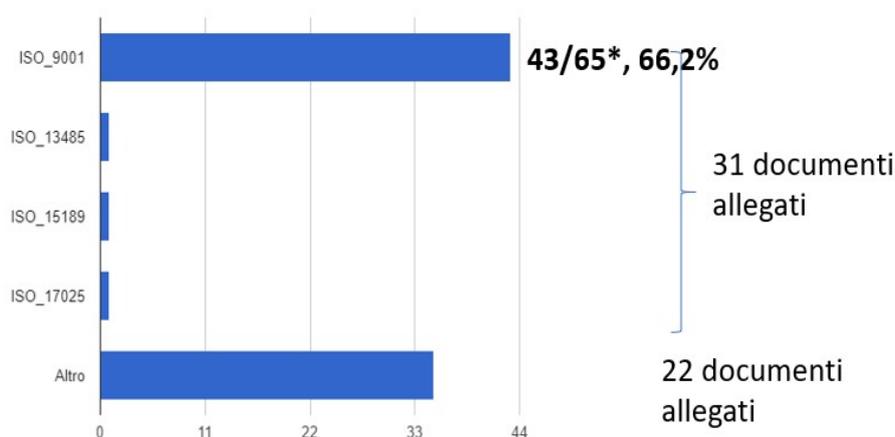
Tra i 16 Centri che hanno risposto di non avere alcun tipo di certificazione, 5 hanno avviato la procedura di certificazione. Verranno sollecitati (nel corso del 2021) i restanti 11, affinché si certifichino e, comunque, nessuno di essi è un riferimento per centri esterni.

#### Centri aventi Certificazioni di laboratorio

Certificazioni/accreditamento/QC esterni ed interni/altre validazioni (GCP §8.2.12-8.3.7)



#### Tipo di Certificazione



Nel 2018, in occasione del congresso SIES, è emersa la necessità di identificare un gruppo di lavoro "trasversale" a tutti i progetti LabNet, dedicato al progetto di standardizzazione della metodica NGS, che sta diventando indispensabile per una definizione della diagnosi e della MMR più accurata possibile nei pazienti

con neoplasie ematologiche. In data 7 febbraio 2019 è stata istituita ufficialmente la Commissione NGS, che coinvolge un panel di esperti afferenti ai 4 Centri ematologici di eccellenza: Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello di Palermo, Policlinico Tor Vergata di Roma, Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna, Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze.

L'obiettivo dell'iniziativa è sviluppare un pannello genico comune a scopo diagnostico, in un contesto italiano estremamente eterogeneo, per le seguenti patologie: la Leucemia Mieloide Acuta, la Leucemia Mieloide Cronica, le Neoplasie Mieloproliferative croniche Philadelphia-negative e le Sindromi Mielodisplastiche. Il primo test di standardizzazione nei 4 Centri di riferimento si è concluso nel 2019. Purtroppo, l'attività di terminare l'analisi preliminare dei risultati del test entro la metà del 2020, causa pandemia, non è andata a buon fine. È, comunque, schedata entro la metà del 2021.

## 7.2 ATTIVITÀ DI MONITORAGGIO

Causa Pandemia, dagli Enti Regolatori (EMA e AIFA) sono state rilasciate una serie di linee guida per l'attuazione delle visite di monitoraggio:

- *EMA Guidance On The Management Of Clinical Trials During The Covid-19 (Coronavirus) Pandemic Version 3 28/04/2020*;
- Comunicazione AIFA (aggiornamento del comunicato AIFA pubblicato il 12 marzo 2020);
- Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (Versione 2 del 7 aprile 2020);
- Regolamento UE 2016/679.

Per adeguare il lavoro a queste nuove direttive, il Centro Dati GIMEMA ha emesso una SOP: "*Standard Operative Procedure Appendix SOP 12 Ed. I-2020 – 04/06/2020 COVID-19 Remote Source Data Verification (SDV)*". Ciò detto, l'applicazione di queste norme si è rivelato molto più complicato del previsto, in quanto, sebbene fosse ci fosse la possibilità di eseguire le visite di monitoraggio da remoto, per le MOV (visite intermedie durante lo studio) il permesso all'accesso via WEB alle cartelle cliniche dei pazienti sarebbe dovuto passare per le Direzioni Sanitarie e per gli uffici legali (normativa sulla privacy) dei singoli Ospedali. Si intuisce come ciò si sia rivelato infattibile, sia per la complessità dell'argomento sia per le tempistiche. Si è riusciti, in ogni caso, a eseguire le SIV (*Site Initiation Visit*) per l'apertura dei Centri degli studi: Tsunami (50 SIV da remoto); APL Registry (1 SIV da remoto); Respine (2 MOV *on site*).

## 7.3 MASTER

Anche nel 2020 la Fondazione GIMEMA ha rinnovato la convenzione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata, per la collaborazione finalizzata all'erogazione del master in "*Gestione della sperimentazione clinica in ematologia e oncologia*".

Il Master ha presentato una fondamentale novità, ossia la modalità di formazione a distanza. Questa scelta, intrapresa ben prima dell'epidemia, ha comportato una transizione della gestione amministrativa all'interno dell'Università, passando dal Dipartimento di Biologia, alla Scuola per la didattica a distanza IAD. La nuova formula didattica, che prevedeva anche lezioni in presenza, è stata apprezzata, tanto da far registrare il numero più alto di studenti iscritti (19) da quando il Master è stato progettato.

Ognuno dei docenti ha registrato video-lezioni nello studio della scuola IAD, fornendo poi ulteriore materiale supplementare di approfondimento. Causa pandemia non è poi stato possibile svolgere in presenza le date programmate, ma questo non ha avuto un impatto sull'erogazione degli insegnamenti, considerata anche



l'immediata soluzione offerta, in accordo con gli studenti, e l'organizzazione di eventi didattici e di confronto "live", perlopiù in ore serali, per venire incontro alle loro esigenze lavorative.

Tutti gli studenti hanno completato i loro insegnamenti e sono attualmente attivi nella preparazione delle tesi e nello svolgimento dei progetti pratici proposti dal coordinatore GIMEMA.

Nel complesso, si registra il grande successo di una scelta strategica, immediatamente apprezzata nella formula, che ha consentito di non interrompere mai la didattica, anche con la comparsa dell'epidemia.



## 8 ATTIVITÀ GENERALE E ISTITUZIONALE GIMEMA

---

Di seguito si riportano le principali altre attività del Centro Dati, struttura operativa della Fondazione GIMEMA, nel 2020.

### 8.1 AREA COMUNICAZIONE

Attività di aggiornamento Sito:

- Campagna 5x1000;
- Modifica pagina “Contatti” del sito;
- Inserimento top-header;
- INSIEME: creazione logo, pagina e banner;
- Bando per le Idee: creazione immagine coordinata, pagina e slider;
- GIMEMA ALLIANCE: creazione pagina, slider e banner;
- Modifiche e manutenzione generale Sito.

Attività di redazione GIMEMA informazione:

- Registrazione testata GIMEMA informazione al Tribunale di Roma (n. 40 del 18 giugno 2020);
- Stesura del documento “Norme editoriali GIMEMA informazione” e invio ai collaboratori;
- Stesura del documento “Guida alla scrittura giornalistica” e invio ai collaboratori;
- Definizione compensi e creazione documento “Borderò ufficiale collaboratori”;
- Assegnazione, editing e pubblicazione di 36 articoli nella sezione “news”;
- Creazione del calendario “Giornate nazionali e mondiali” su temi della ricerca, della salute e delle malattie del sangue, utilizzato come strumento per la realizzazione di contenuti ad hoc da pubblicare in concomitanza con gli eventi;
- Scrittura e invio survey “GIMEMA informazione, oggi e domani”, per lo sviluppo di nuovi progetti sul Sito;
- Preparazione e invio di 28 newsletter settimanali “Rassegna stampa ematologica”.

Attività di ufficio stampa:

- Creazione mailing list di più di 200 contatti di giornalisti (quotidiani, siti online, periodici, radio e televisione);
- Creazione template ufficiale per invio di comunicati stampa;
- Scrittura di due comunicati stampi (Portale GIMEMA ALLIANCE, pubblicazione su NEJM dello studio LAL Ph+)-

Attività social network

- Twitter: 70 tweet, + 32 follower;
- Facebook: 90 post, +228 follower, + 75 like page. Tra i post e i tweet pubblicati, quelli relativi a specifiche campagne e rubriche riguardano:
  - Repost delle pillole di Ematologia sulle principali malattie ematologiche in prospettiva della Giornata nazionale per la lotta contro le leucemie, i linfomi e il mieloma (8 post, 18-26 giugno);
  - Rubrica “Attività Fisica Pazienti onco-ematologici” (9 post, 1-22 luglio);

- Riattivazione profilo LinkedIn (19 ottobre 2020): 16 post, +41 follower;
- Ideazione e realizzazione rubrica informativa “COVID-19 e la terapia con il plasma: domande e risposte” (10 video, 6 agosto-24 settembre);
- Ideazione e realizzazione rubrica informativa “#losapeviche”, brevi schede infografiche, con contenuti sul sangue (6 post, 7 agosto-11 settembre).

È proseguita la collaborazione con la Società per la produzione di contenuti audio-video. Oltre che per uso interno, le interviste vengono distribuiti a livello nazionale su reti televisive secondarie. Nel corso del 2020 sono già state organizzate ulteriori 7 video interviste, per un totale di 11 comprese quelle del 2019.

ATTIVITÀ Comunicazione	OBIETTIVO AL 31/12/2020	RISULTATO ANNO 2020	Nuovo Obiettivo
Aggiornamento Sito WEB (contenuti pubblicati sul sito)	30	129	100
Redazione di Newsletter e report	30	50	50
Post su Facebook	40	131	80
Post su Twitter	100	109	80
Post su LinkedIn	30	33	30
Organizzazione di incontri e corsi	20	2	20 in TC

## 8.2 AREA IT

Nel 2020 si sono realizzati importanti miglioramenti della gestione IT.

### 8.2.1 Hardware

Nel corso dell'anno si è iniziato ad attivare il piano di sostituzione delle macchine previsto dal documento di Programmazione 2020, che prevedeva:

- l'attuazione dei criteri di ciclo di vita alle macchine di via Casilina e di via Rovigo e quindi la sostituzione di 5 pc a via Casilina e 5 pc a via Rovigo;
- l'aggiornamento delle postazioni allo *standard* di due *monitor*;
- l'acquisizione di un sistema di videoconferenza, anche con la formula del noleggio.

Rispetto a questa programmazione sono stati quindi acquisiti: 5 PC per via Rovigo, 11 monitor (8 per via Rovigo, 3 per via Casilina) ed è stata acquisito, con contratto di noleggio della durata di due anni, una unità per videoconferenza AVAYA ed i relativi servizi.

L'emergenza COVID-19, che ha portato a una riduzione drastica delle ore lavorate presso il Centro Dati, ha spostato le necessità, concentrando il *focus* delle necessità dai desktop ai laptop. È stato quindi deciso, d'accordo con la Direzione di assegnare i laptop già disponibili ai dipendenti che avessero problemi di hardware per il lavoro agile e di dirottare il budget non già impegnato verso l'acquisizione di notebook.

Dopo aver effettuato un'indagine sulla strumentazione posseduta dai dipendenti per il lavoro agile da casa sono stati acquistati nel corso dell'anno 10 ulteriori notebook.

## 8.2.2 Software

A inizio 2020 è cominciata l'introduzione di **Microsoft Teams** come strumento collaborativo. La situazione emergenziale ne ha accelerato il suo utilizzo sin da marzo. Sono state quindi effettuate alcune riunioni di aggiornamento sul suo utilizzo, gli utenti sono stati lasciati liberi di creare Teams per le loro attività. I principali team e canali che sono stati strutturati per consentire l'operatività degli utenti sono: Centro Dati; Generale; Amministrazione; Direzione; Qualità; Turni Apertura; Assistenza Lavoro a Distanza; Coordinamento Data Center; Comitato COVID-19.

Teams ha consentito di disporre anche di una piattaforma di facile utilizzo per lo svolgimento di riunioni a distanza anche con personale esterno alla Fondazione.

Un altro processo che ha subito un'accelerazione è stato il passaggio di tutti gli utenti alla versione 365 di Office in modo da risolvere i problemi di collaborazione su documenti.

## 8.2.3 Sistemi

Sulla piattaforma REDCAP sono state svolte le seguenti attività:

- Alert e-mail custom per protocollo AML2020 per inviare email in base al numero dei pazienti arruolati;
- Creazione test Jaknet e validazione nuova infrastruttura (*ongoing*);
- Creazione e pubblicazione di statistiche da fornire a Novartis per LabNet AML, Jaknet e LabNet MDS;
- Test di ripristino del backup server GIMEMA fatto da Seeweb per analisi qualità;
- Creazione del protocollo tsunami (server+ redcap + validazione);
- Creazione nuove procedure di validazione dei sistemi REDCap (documenti 8.x);
- Lavoro con Seeweb per creazione nuova infrastruttura tecnica importante per aumento sicurezza e prestazioni;
- Nuovo modulo REDCap "Alert by Variable" per notificare utenti in base ad un variabile specifica del dizionario;
- Aggiunta gestione Profilo centri e laboratori LabNet CML;
- Supporto a creazione infrastruttura per protocolli Empathy e Alliance;
- Creazione di Itallab 2.0 (redcap + validazione);
- Supporto all'evento educativo Vetrini per LabNet mds (Settembre 2020);
- Gestione ticket di LabNet AML, LabNet MDS, Itallab e Jaknet;
- Supporto alla validazione ECRIN (riunioni, redazione documenti);
- Creazione Demo per sistema educazione "Visualizzatori vetrini" per LabNet MDS;
- Creazione sistema di tracciamento modifiche server su GIT (EtcKeeper);
- Varie risoluzioni Bug REDCap;
- Nuovo modulo Security Checklist e creazione nuovi documenti;

È stata altresì impostata la visualizzazione che poi verrà usata nei vari studi di Shazam per ordinare i vari campi delle CRF in tabelle.

Sulla Sharepoint sono state svolte le seguenti attività:

- Assistenza sulle funzionalità di SharePoint, modifica dei dati delle varie rubriche;
- Aggiornamento della Rubrica persone Assistenza sulle password e l'uso dei sistemi Microsoft;



- Gestione del Timesheet;
- Impostazioni delle raccolte documentali e flussi di lavoro amministrativi;
- Gestione utenti e permessi;
- Gestione raccolte documentali per Studi e Nuove Proposte;
- Gestione flussi amministrativi compresa la progettazione di nuovi flussi amministrativi utilizzando anche SharePoint online.

Si è realizzato anche: progettazione di soluzioni per il lavoro di Farmacovigilanza (analisi e sviluppo di una metodologia alternativa per elaborare i dati della farmacovigilanza, sviluppata procedura su excel basata sulle *power query* e testata sugli eventi avversi LAL2116); progettazione di soluzioni per le attività regolatorie (analisi dei fabbisogni); assistenza informatica al Lavoro Agile, tramite il canale Teams appositamente predisposto; realizzazione di un sistema di reportistica integrato REDCap-Sharepoint, per il monitoraggio degli arruolamenti; manutenzione Dashboard REDCap-SharePoint.

### 8.3 AREA AMMINISTRAZIONE

A inizio del 2020, le dimissioni del Tesoriere - responsabile unico della parte contabile e fiscale del GIMEMA da oltre 20 anni, che agiva in modo e con strumenti “esternalizzati” all’Ente - hanno comportato un “ridisegno” interno dell’organizzazione dell’Amministrazione, individuando un team di 3 dipendenti a tempo indeterminato dedicati, e puntualmente:

- un referente e operativo nella gestione dei processi attivo e passivo, nella segreteria istituzionale, e in coordinamento con le competenze di programmazione e controllo direzionali, di tesoreria e bilancio e con la Società Price Waterhouse, a cui è stata affidata la gestione fiscale;
- un referente e operativo nella amministrazione delle risorse umane, in coordinamento con lo Studio che si occupa dell’inquadramento giuridico ed economico delle stesse, negli approvvigionamenti di beni e servizi per il funzionamento dell’Ente e nella segreteria di Presidenza;
- un referente e operativo a supporto dei meccanismi di integrazione fra i *team* di ricerca e le funzioni di segreteria e logistica.

Le prerogative di Tesoreria e bilancio sono state assunte da tre professionisti, dipendenti dell’AIL Nazionale, la cui contiguità fisica e la cui esperienza in una Associazione del terzo settore - che ha storici e stretti legami con la Fondazione - rendono di fatto il loro contributo (a tempo parziale) pressoché “interno” all’Ente.

Tale organizzazione ha consentito:

- un accrescimento notevole dell’*expertise* dell’Amministrazione;
- un rispetto puntuale delle scadenze, sia proprie della gestione sia degli adempimenti verso terzi;
- un considerevole aumento delle informazioni disponibili per aumentare la trasparenza e significatività delle rendicontazioni finali (bilanci, rendiconti di progetto) e per il controllo interno (reporting) utile anche ai fini delle decisioni di governo del GIMEMA.

Infine, si segnala che nel 2020 l’Amministrazione è stata agita in *smart working* per gran parte dell’anno, e la nuova organizzazione, con l’ausilio dei nuovi gestionali personalizzati *ad hoc*, conosciuti e utilizzati da “interni”, ha garantito il funzionamento a buoni livelli di *performance* e, comunque, superiore alla precedente fase in cui la stessa era esternalizzata.