

Doc. CCXV
n. 1

RELAZIONE
SULL'ATTIVITA' SVOLTA DALLA FONDAZIONE IME
(ISTITUTO MEDITERRANEO DI EMATOLOGIA)

(al 31 dicembre 2004)

*(Articolo 2, comma 2, del decreto-legge 23 aprile 2003, n. 89, convertito,
con modificazioni, dalla legge 20 giugno 2003, n. 141)*

Presentata dal Ministro della salute
(SIRCHIA)

Comunicata alla Presidenza il 19 aprile 2005

INDICE

—

<i>La Fondazione IME - Mandato</i>	Pag.	5
<i>La Fondazione IME - Missione e Visione</i>	»	7
<i>Note metodologiche</i>	»	8
<i>Quadro di riferimento</i>	»	9
<i>Dettaglio dei risultati-output per Area di Risultato</i>	»	9
Ricerca clinica	»	9
Progetti di ricerca di base	»	9
Progetti di ricerca clinica	»	23
Ricerca informatico/tecnologica	»	26
Progetto dell'Infrastruttura Tecnologica e Informativa della Fondazione IME	»	26
Progetto di collaborazione IME-CNT	»	28
Ricerca organizzativa-gestionale	»	30
Progetto « Modello di pianificazione strategica »	»	31
Progetto di Ricerca interdisciplinare	»	32
Progetto per il trasferimento di modello-modulo nei Paesi partner	»	34
Progetto su programmazione/gestione/controllo per attività ..	»	38
Cura e Assistenza	»	40
Risultati	»	40
« Nodo » di Rete di Pesaro	»	40
« Nodo » di Haifa	»	42
Centro provvisorio IME per le Emoglobinopatie di Roma	»	42
« Nodo » di Rete di Milano	»	43
« Nodo » di Rete di Firenze	»	43
« Nodo » di Rete di Genova	»	43
Settore Malattie Ematiche	»	44
Formazione	»	45
<i>Relazioni internazionali</i>	»	48
Risultati	»	48

RELAZIONE DI ATTIVITÀ FONDAZIONE IME

La Fondazione IME - Mandato

La Fondazione IME, Istituto Mediterraneo di Ematologia, è stata costituita il 28 marzo 2003 da parte del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, del Ministero dell'Economia e delle Finanze e della Regione Lazio.

L'IME è un istituto di diritto privato con scopi di pubblica utilità, e precisamente:

- a) *attivare un centro di eccellenza e di alta specializzazione, con sede in Roma, per la cura e la ricerca sulle malattie ematiche e per il trattamento e lo studio della talassemia e delle emoglobinopatie;*
- b) *realizzare, in un contesto di cooperazione e interscambio, un progetto "a rete" che promuova le relazioni e l'integrazione di strutture italiane ed estere, in particolare del bacino del Mediterraneo, specializzate nella ricerca, trattamento e formazione in campo sanitario, con particolare riferimento alla ematologia, inclusa la talassemia;*
- c) *richiedere, entro il termine di tre anni dalla data di stipula della costituzione della Fondazione IME, il riconoscimento del centro di cui alla lettera a) quale Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico.*

Per il perseguimento delle predette finalità, l'IME ha, tra l'altro, il compito di coordinare e aggregare le competenze scientifiche, specialistiche e le risorse presenti presso divisioni e strutture di realtà ospedaliere del SSN, mediante apposite convenzioni e accordi.

I Soci Fondatori hanno individuato, nell'Atto Costitutivo e nello Statuto, una fase transitoria della durata di tre anni, durante la quale il Consiglio di Amministrazione, il Presidente e il Vice Presidente non vengono nominati, e di conseguenza anche il Consigliere Delegato, in quanto sostituiti - per detto periodo di tempo - da un Commissario, coadiuvato da un Direttore Generale.

In particolare:

- il Commissario è organo di IME, ne ha la rappresentanza legale ed esercita tutti i poteri riservati al Consiglio di Amministrazione;
- il Direttore Generale ha come compito principale l'attivazione del Centro di Eccellenza e di Alta Specializzazione, con sede in Roma e può sostituire il Commissario, in caso di assenza o impedimento del medesimo.

L'Organo di indirizzo IME (preordinato al Commissario) è la Consulta Generale, composta da 7 membri nominati dai Soci Fondatori.

Il Prof. Franco Mandelli e il Prof. Guido Lucarelli sono stati nominati Direttori clinico-scientifici di IME, rispettivamente, per la cura e la ricerca sulle malattie ematiche e per il trattamento e lo studio della talassemia e delle emoglobinopatie.

Per quanto riguarda il mandato istituzionale di IME, in riferimento puntuale alla creazione di un Centro di Eccellenza e di Alta Specializzazione, le azioni da compiere riguardano la predisposizione degli atti necessari a dimostrare il possesso dei requisiti richiesti per il riconoscimento di IRCCS, così come previsto dal D.Lgs. 288/03.

In merito al requisito *eccellenza delle attività sanitarie e di ricerca, svolte nell'ultimo triennio*, i due Direttori scientifici di IME possono anche avvalersi della documentazione di alto valore nazionale e internazionale, relativa alla produzione delle strutture da loro precedentemente dirette.

Appositi documenti dovranno, poi, illustrare le norme di organizzazione, per la gestione interna; le modalità di collaborazione con soggetti esterni; l'infrastruttura tecnologica e informatica.

Per quanto riguarda la realizzazione della rete di cooperazione e interscambio internazionale, il Progetto EMO-MED - predisposto dai competenti organismi del Ministero della Salute - è da considerarsi come rinforzo e specificazione ulteriore del mandato di IME, quale soggetto di politica sanitaria all'estero, cui è delegata la possibilità di stipulare accordi con i Paesi delle aree Mediterranea e Medio Orientale. Tale Progetto richiederà la messa in opera di infrastrutture informativo-tecnologiche e di comunicazione, infrastrutture sanitarie, di ricerca e formazione (*ospedale "virtuale" euromediterraneo*) e - oltre alla realizzazione di poli di riferimento, per la prevenzione e cura in ematologia - comporterà anche interventi riguardanti la ricerca, la terapia e la formazione di esperti, operanti presso centri ospedalieri polispecialistici. Stante l'attuale quadro di riferimento epidemiologico delle emoglobinopatie e delle malattie ematiche, l'attività nazionale e internazionale di IME si colloca nel momento in cui se ne avverte maggiormente il bisogno. Molti Paesi in via di sviluppo stanno attraversando un periodo di rivoluzione demografica e di transizione epidemiologica:

- da un lato, assistendo alla progressiva diminuzione della mortalità infantile, che apre però nuovi fronti, nel campo dei disordini dell'emoglobina e dei tumori infantili;
- dall'altro lato, vedendo aumentare la speranza di vita alla nascita, e quindi il numero degli anziani, anche in questo caso con ricadute nel campo della oncoematologia.

In Italia, d'altra parte, i problemi della immigrazione richiamano l'attenzione sui disordini della emoglobina, in particolare di quelli in precedenza poco presenti, come le falcemie.

Per affrontare questi problemi, l'IME dispone di due grandi figure di medici e scienziati, il Prof. Guido Lucarelli per i disordini dell'emoglobina e il Prof. Franco Mandelli per le malattie ematiche, ai quali occorre assicurare una ben definita e solida struttura, fisica, organizzativa e gestionale.

La Fondazione IME - Missione e Visione

Posto il mandato di IME - ovvero le ragioni istituzionali della sua costituzione - è opportuno richiamarne missione e visione, come dichiarate nel Piano Strategico 2004-2007 della Fondazione medesima.

L'IME nasce da esperienze umane e professionali straordinarie e individuali, come è tipico in Italia, in primis dei due Direttori clinico-scientifici, quella del Prof. Mandelli, particolarmente vissuta e riconosciuta in ambito nazionale, e quella del Prof. Lucarelli, più proiettata in ambito internazionale, anche in conseguenza delle patologie trattate.

Il primo significato nasce proprio dalla “sfida” di mettere insieme i capitali clinici e scientifici di professionisti di tale livello, in un progetto unico e condiviso, il quale parte dal postulato etico che le conoscenze e le competenze conseguite dai singoli determinino la loro autorevolezza e affidabilità, e debbano essere a disposizione di chi ne ha bisogno, ovvero delle comunità, sia dei pazienti sia dei medici e degli operatori sanitari, non solo concentrandole in una “scuola nazionale”, bensì impegnandosi per diffonderle in ogni area di confine, presso altre culture.

A partire dal fatto di avere qualcosa in cui l'Italia è “brava” e che serve all'Altro, si è deciso di tentare la forma istituzionale, piuttosto che il volontariato o la forma di Organizzazione Non Governativa, in quanto l'esperienza porta a credere che sia possibile indurre cambiamenti nelle relazioni anche politiche, proprio a partire dalla concretezza dei bisogni e delle loro risposte.

L'opzione istituzionale consegue un posizionamento più trasparente, sia del mandato sia dell'Organizzazione, facendo chiaramente coincidere la condivisione degli scopi e la ragione dei finanziamenti (anziché determinando chiaramente un recesso, anche dal finanziamento, nel caso in cui non si realizzasse l'intesa sulle finalità).

Il mandato istituzionale, poi, soprattutto a livello internazionale, consente l'incontro con le Istituzioni dei potenziali Paesi partner, ossia con le rappresentanze politiche che - volenti o nolenti - tanta influenza hanno sulla vita delle rispettive popolazioni: in questo senso, per l'IME, il viaggio è l'occasione di conoscenza diretta e non mediata, e il mandato rappresenta il permesso riconosciuto “per fare”.

Detto ciò, risulta che l'IME vuole essere: *una organizzazione sanitaria per la cooperazione allo sviluppo, in ambito nazionale e internazionale, specializzata in cura, ricerca e formazione, nel settore dell'ematologia, in pianificazione e organizzazione sanitaria.*

Puntualmente, la missione di IME è:

- A. offrire le best practice in prevenzione e cura delle malattie ematiche e delle emoglobinopatie;
- B. fare ricerca clinica, anche in partnership nazionali e internazionali;
- C. fare ricerca organizzativa/gestionale, comprensiva di soluzioni innovative in campo informatico-tecnologico;
- D. essere una organizzazione che impara continuamente e che fa formazione;
- E. viaggiare e incontrarsi sulla rete, per fare interscambi di saperi, competenze, aiuti e ospitalità.

La visione di IME è una espansione quali/quantitativa del significato e della missione:

- A. riuscire a essere uno strumento di politica sanitaria nazionale e di cooperazione allo sviluppo internazionale;
- B. fare la ricerca nel migliore dei modi e in partnership con i migliori centri nazionali e internazionali;
- C. offrire la migliore cura e i migliori interventi di prevenzione, a più popolazioni, nei migliori dei modi;
- D. offrire formazione, in più ambiti di conoscenze/competenze, a più popolazioni, nel migliore dei modi;
- E. realizzare più interventi di interscambio, con la possibilità di intervenire concretamente per la composizione politica del conflitto, nella direzione positiva dell'incontro delle culture, a partire dalla universalità dei bisogni.

Note metodologiche

Con la presente *Relazione* si intende porre in evidenza i risultati ottenuti, a tutto dicembre 2004, dalla Fondazione IME, con particolare riguardo agli indicatori di *output* dell'attività tipica, tradotta nelle aree di risultato Cura, Ricerca e Formazione.

La rendicontazione viene effettuata pertanto distintamente per Aree di risultato/attività, rispetto a ciascuna delle quali si descrivono i risultati e gli output realizzati (numero di pazienti e di trapianti realizzati e in corso, numero e caratteristiche dei progetti di ricerca avviati, interventi formativi progettati e realizzati, ecc.). Si propone tale impostazione nell'ottica (assunta come prioritaria) dell'orientamento agli obiettivi posti, al raggiungimento degli stessi, e alla coerenza tra finanziamenti ottenuti e risultati realizzati nel periodo giugno 2003 – dicembre 2004. In tal senso, verranno solo accennati gli elementi di complessità di processo e attività collegati alla fase di avvio e allo *start-up* dell'organizzazione, all'implementazione di una struttura sanitaria fisica e in rete, alle variabili "esogene" intervenute nel corso del periodo che hanno più volte reso necessaria la modifica delle scansioni temporali, delle modalità organizzative e gestionali, del *mix* di fattori produttivi impiegabili/impiegati, al fine di consentire il raggiungimento dei risultati programmati.

Una quota dei risultati, ovvero degli output in termini di servizi/progetti/prodotti, risulta ad oggi in corso di svolgimento/erogazione: tale quota di risultato è proposta in termini di stato di avanzamento del relativo progetto.

Quadro di riferimento

Nel primo periodo di attività della Fondazione IME (indicativamente secondo semestre 2003 e primo semestre 2004) i finanziamenti *ex Legge 141/03* hanno rappresentato l'unica fonte di risorse economiche disponibile. Pertanto, ai medesimi si è fatto ricorso per l'avvio dell'attività presso il Centro IME per le Emoglobinopatie di Roma, tenendo conto del vincolo di utilizzo a titolo di spesa corrente e delle conseguenze gestionali che ne sono derivate. A titolo esemplificativo, si è reso necessario - al di là delle valutazioni di convenienza economica e di flessibilità gestionale, che comunque ne avrebbero potuto supportare la opportunità - il ricorso generalizzato a forme di acquisizione in *service*, locazione, etc., per i beni durevoli e le immobilizzazioni materiali e immateriali, in senso lato, necessarie per l'attivazione del Centro medesimo.

Dettaglio dei risultati-output per Area di Risultato

Ricerca clinica

Progetti di ricerca di base

Indicatori di output: n. 2 Progetti di ricerca di base in partnership attivati e in corso di realizzazione

Nel periodo oggetto della presente Relazione sono stati attivati due progetti di ricerca di base, condotti in collaborazione con il TIGET, nell'ambito della *partnership* con l'IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano.

Nel seguito si riportano, per ciascuno dei due progetti, il Razionale, gli Obiettivi, il Piano Sperimentale e i Risultati preliminari conseguiti.

Progetto 1A

Titolo - *Ruolo delle cellule T regolatorie nell'indurre e/o mantenere uno stato di tolleranza immunologica, in pazienti talassemici con chimerismo misto persistente dopo TMO*

Razionale - I pazienti affetti da Talassemia Major dipendono dalla terapia trasfusionale a cui sono sottoposti. Nonostante questo trattamento sia migliorato sensibilmente in questi ultimi anni, la Talassemia è considerata

una malattia progressiva, con gravi complicazioni, come l'accumulo di ferro in diversi tessuti o l'insorgenza di epatite, con esito letale. Il trapianto di midollo osseo rappresenta, al momento, l'unico trattamento di cura radicale di questa malattia, mostrando una sopravvivenza *disease free survival* valutata pari al 75%, su oltre 1.000 pazienti trattati dalla équipe del Prof. Lucarelli.

Perché il trapianto abbia successo, le cellule del donatore devono sostituire le cellule linfo-emopoietiche del ricevente e produrre un completo attecchimento. La contemporanea presenza di cellule del ricevente e del donatore è stata spesso osservata dopo trapianto di midollo osseo nella Talassemia. Questa condizione, nota come Chimerismo Misto (CM), può essere un fattore di rischio per il rigetto del trapianto, se compare in una fase precoce del trapianto medesimo (Chimerismo Misto Transitorio). Tuttavia, se lo stato di chimerismo misto è presente per un periodo superiore a due anni, questa condizione diviene stabile e non rappresenta più un fattore di rischio per il rigetto. Recenti osservazioni hanno infatti mostrato come, nonostante la presenza di una percentuale elevata di cellule residue del ricevente - anche del 50/70% - tali pazienti producano sufficienti livelli di emoglobina A e siano considerati guariti dalla Talassemia (*Andreani et al. Blood 1996, 87:8*).

Nei pazienti con Chimerismo Misto persistente, l'osservazione dello spectrotyping ha evidenziato la perdita della distribuzione gaussiana del repertorio V beta del T Cell Receptor (TCR). Poiché dopo trattamento in vitro delle cellule mononucleate degli stessi pazienti con fitoemoagglutinina A (PHA) lo spectrotyping è risultato normale (*Battaglia et al., Blood 1999, 94: 3432*) si è ipotizzato che le alterazioni osservate in vivo, nei pazienti con Chimerismo Misto persistente, fossero dovute alla presenza di cloni di linfociti T più espansi. Tra questi cloni è possibile supporre la presenza di cellule T regolatorie, che siano in grado di mantenere uno stato di reciproca tolleranza tra le cellule residue del ricevente e quelle del donatore.

Le cellule T regolatorie sono state descritte come popolazioni cellulari con caratteristiche proprie, specializzate nel "controllare" le funzioni immunologiche. Tra i diversi tipi di cellule con queste caratteristiche, le principali sono le CD4+ "T regulatory Type 1" (Tr1) e le CD4+CD25+ Tr (*Roncarolo et al., Immunol Rev 2001,182*). Le cellule Tr1 sono state identificate per il loro pattern di produzione di citochine, poiché producono alte quantità di IL-10, considerevoli livelli di IFN-gamma, TGF-beta e IL-5, bassi livelli di IL-2, ma non producono IL-4. Le cellule Tr1 sopprimono l'attività delle cellule T allojeniche, fondamentalmente attraverso la produzione di IL-10 e TGF-beta. L'esistenza di queste cellule è già stata dimostrata nell'uomo dopo trapianto di fegato fetale HLA non-compatibile (*Bacchetta et al., J Exp Med 1994, 179:493; Bacchetta et al., Blood 1995, 85:1944*).

Obiettivi

1. Dimostrare la presenza e funzionalità delle cellule T-regolatorie specifiche del donatore e/o del ricevente, in pazienti con Chimerismo Misto persistente, dopo trapianto di midollo osseo nella Talassemia
2. Tipizzare gli antigeni KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors) nelle cellule del donatore e del ricevente con Chimerismo Misto persistente.

Piano Sperimentale**(A) - Caratterizzazione dell'assetto immunologico di almeno 5 pazienti con chimerismo misto persistente**

- Determinazione delle caratteristiche immunofenotipiche (CD2, CD3, CD4, CD8, CD56, CD16, CD14, CD20, CD25, HLADR, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$)
- Test della risposta proliferativa a stimoli policlonali (CD3 mAb, PHA, TPA+io) e antigeni specifici (TT, Candida e alloantigeni)
- Valutazione della produzione di citochine (IFN- γ , IL-2, GM-CSF, IL-10, TGF- β , IL-4) dopo attivazione policlonale
- Allestimento di controlli con campioni di sangue di individui normali e/o pazienti trapiantati con chimerismo completo

(B) - Isolamento dei cloni maggiormente espansi di cellule T, in base allo spectrotyping dei geni V beta del TCR, eseguito su cellule mononucleate di sangue periferico

- Stimolazione in cultura con CD3/CD28 mAbs o con PHA dei PBMC di pazienti con Chimerismo Misto persistente
- Separazione e clonaggio delle cellule T CD4+ e CD8+, seminate alla concentrazione di 0.3 cellule/pozzetto, in presenza di "feeder mixture", dopo 10 giorni di cultura
- Screening dei cloni al FACS per l'espressione dei geni V beta e per la produzione di citochine
- Analisi mediante spectrotyping dei geni V beta del TCR sui cloni T CD4+ e CD8+ selezionati e successivo sequenziamento diretto del TCR
- In base ai risultati, i cloni maggiormente interessanti vengono caratterizzati funzionalmente per la loro attività soppressiva o effettrice antigene specifica, dopo averne stabilito l'origine donatore/ricevente

(C) - Allestimento di un sistema di *read-out*, che permetta di testare l'attività soppressiva di cloni T regolatori (ottenuti al punto B) costituito da una Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) tra cellule T e DC in una coppia donatore/ricevente HLA identica

- Utilizzazione di cellule dendritiche (DC) derivate da monociti in presenza di GM-CSF e IL-4 e attivate, come APC in MLR tra coppie donatore/ricevente HLA identiche
- Valutazione della proliferazione al giorno 4, 5 e 6, dopo l'allestimento della reazione (è necessario partire da un numero molto elevato di cellule, per ottenere un numero sufficiente di DC)
- Alternativamente si utilizzano monociti come APC e si cerca di aumentare la risposta proliferativa, modificando il rapporto *responders-stimulators*, aggiungendo anti-CD28 mAb per aumentare i segnali di costimolazione o aggiungendo citochine esogene (IL-2, IL-4, IL-15) da sole o in combinazione
- Una volta allestito, al sistema sono aggiunti i cloni specifici per verificare l'attività regolatoria

(D) - Tipizzazione degli antigeni KIR

- Tipizzazione in SSP di antigeni KIR su DNA ottenuto da almeno 10 coppie donatore/ricevente con Chimerismo Misto persistente
- Confronto della tipizzazione degli antigeni KIR con i risultati ottenuti da un controllo di 10 coppie donatore/ricevente con Chimerismo completo
- Tipizzazione molecolare del *locus* HLA-C

Metodiche utilizzate**DETERMINAZIONE DEL CHIMERISMO**

Il chimerismo viene determinato sui PMBC totali e sulle sottopopolazioni di monociti, linfociti B, linfociti T e cellule NK, utilizzando le metodiche di seguito descritte.

Ibridazione in situ con impiego di marcatori fluorescenti (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) - si tratta di una tecnica che utilizza sonde molecolari fluorescenti, che riconoscono sequenze geniche localizzate sui cromosomi umani. In questo caso vengono utilizzate sonde centromeriche per i cromosomi X ed Y, marcate con fluorocromi che emettono rispettivamente fluorescenza rossa e verde. Tali sonde vengono messe a contatto con i nuclei delle cellule da analizzare. Nel caso la coppia donatore/ricevente sia di sesso diverso, è possibile stabilire quali cellule originano dall'uno o dall'altro in base al pattern di fluorescenza espresso (rosso/rosso per la femmina, rosso/verde per il maschio). La conta al microscopio a fluorescenza dei nuclei che appartengono al donatore e al ricevente permette di quantificare il chimerismo sui PMBC totali e in ogni sottopopolazione cellulare.

Tipizzazione del DNA tramite determinazione del numero variabile delle ripetizioni a tandem (Variable Number Tandem Repeats, VNTR) - questa metodica di determinazione del chimerismo viene utilizzata quando la coppia donatore/ricevente è di uguale sesso, poiché in questo caso non è possibile applicare la tecnica FISH sopra descritta. I marcatori utilizzati consistono ciascuno di un frammento mini o micro satellite di DNA in cui sono contenute corte sequenze identiche, arrangiate a tandem, testa a coda; le differenze tra gli individui derivano dalla grande variabilità nel numero delle ripetizioni a tandem. Il protocollo prevede l'estrazione del DNA dai PMBC totali o dalle singole sottopopolazioni, seguita da amplificazione tramite PCR di sequenze mini o micro-satellite di specifici *loci* altamente polimorfici.

Il DNA amplificato, che avrà dimensioni diverse in ogni individuo a causa delle VNTR, viene sottoposto a migrazione elettroforetica su gel di poliacrilamide. Le bande vengono poi visualizzate tramite impregnazione argentea. Confrontando i risultati ottenuti dal donatore e dal paziente, prima e dopo il trapianto, si può concludere se la popolazione cellulare in esame origina dal donatore (banda corrispondente al donatore), dal ricevente (banda corrispondente al paziente) o presenta un chimerismo misto (duplice banda).

TECNICHE DI SELEZIONE DI POPOLAZIONI CELLULARI

Purificazione della sottopopolazione cellulare CD4+ tramite selezione positiva con anticorpi monoclonali coniugati a biglie magnetiche (Microbeads) - le cellule T CD4+ sono state ottenute dalle PMBC totali

tramite selezione positiva, usando anticorpi monoclonali anti-CD4, direttamente coniugati a biglie magnetiche. Il protocollo di utilizzo prevede di lavare le cellule e risospenderle in MiniMacs Buffer (80 μ l/10⁷ cellule), costituito da PBS 0,5% HS e EDTA 2 mM. Si aggiungono poi 20 μ l di biglie CD4+/10⁷ cellule e si lascia incubare a 4°C per 15 minuti. Al termine dell'incubazione, si effettua un lavaggio aggiungendo MiniMacs Buffer fino a raggiungere un volume di 15 ml. Il pellet di cellule e biglie viene quindi risospeso in 500 μ l di MiniMacs Buffer e applicato sulla colonnina magnetica, precedentemente equilibrata con 500 μ l di MiniMacs Buffer. Si effettuano 3 lavaggi della colonnina con 500 μ l di MiniMacs Buffer: in questo modo, le cellule CD4-, che non sono state legate dagli anticorpi coniugati con le biglie, defluiscono dalla colonnina magnetica e vengono raccolte in una provetta. Si separa quindi la colonnina dal magnete e, dopo aver aggiunto 1 ml di MiniMacs Buffer, si opera un'eluizione delle cellule CD4+, legate dagli anticorpi e precedentemente adese al magnete, utilizzando uno stantuffo. La sospensione cellulare ottenuta contiene quindi esclusivamente la popolazione CD4+ purificata. Solitamente la purezza delle cellule ottenuta tramite questa metodica è intorno al 95% e la perdita cellulare può variare dal 5 al 10%. Le cellule così purificate possono essere utilizzate come tali in quanto le biglie hanno diametro molto ridotto, che non interferisce con la funzionalità cellulare in vitro.

Purificazione di sottopopolazioni cellulari tramite selezione negativa con anticorpi monoclonali coniugati a biglie magnetiche (Dynabeads) - le PBMC utilizzate in alcuni esperimenti sono state arricchite nella percentuale di linfociti T CD3+ tramite selezione negativa, utilizzando una miscela di anticorpi monoclonali anti-CD14 e anti-CD19, direttamente coniugati a biglie magnetiche, allo scopo di eliminare rispettivamente i monociti e i linfociti B. Il protocollo di utilizzo prevede di aliquotare le biglie in provette da 14 ml a fondo tondo, considerando un rapporto di 6-8 biglie/numero di cellule positive attese, e di lavarle due volte in PBS 2% FCS utilizzando il separatore magnetico. Tale lavaggio è necessario per eliminare il tampone sodio/azide, in cui sono conservate le biglie, che può essere tossico per le cellule. La sospensione cellulare, ad una concentrazione di 10⁷ cellule/ml in PBS 2% FCS, viene quindi aggiunta alle biglie; l'incubazione avviene in ghiaccio per 30 minuti, agitando delicatamente le provette ogni 5 minuti. Le provette vengono poi poste nel separatore magnetico: si preleva quindi la sospensione cellulare, che contiene le cellule che non sono state riconosciute dagli anticorpi e che sono quindi selezionate "negativamente". Tali cellule vengono poi lavate e risospese nel terreno di coltura, alla concentrazione adeguata all'esperimento da svolgere. Lo stesso protocollo di separazione cellulare è stato seguito per ottenere una popolazione cellulare depleta dai linfociti T CD3+, e quindi arricchita di monociti e linfociti B atti a svolgere la funzione di APC.

DETERMINAZIONE IMMUNOFENOTIPICA DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOMONOCITARIE PERIFERICHE

L'immunofenotipo si basa sull'identificazione di molecole di membrana, che caratterizzano sottopopolazioni cellulari, con diverso significato biologico. Questo scopo è raggiunto attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali, che si legano a tali antigeni cellulari di superficie in maniera specifica. Gli anticorpi sono a loro volta coniugati a fluorocromi, che permettono di acquisire i dati relativi al campione cellulare utilizzando il citofluorimetro a flusso. La citometria a flusso è una tecnica che consente di analizzare singole cellule che

scorrono in un flusso liquido dopo essere state eccitate da sorgenti luminose. I fluorocromi, coniugati agli anticorpi monoclonali che riconoscono i marcatori cellulari di superficie, vengono colpiti da un raggio laser ad una caratteristica lunghezza d'onda ed emettono luce secondo uno spettro specifico per il fluoro cromo utilizzato. La luce emessa viene poi letta da un sistema di sensori, che, mediante speciali filtri e fotomoltiplicatori, permettono di discriminare contemporaneamente diversi parametri relativi alla singola cellula. I parametri fisici analizzati sono la dimensione e la complessità cellulare, rispettivamente indicati dal FSC (Forward Scatter) e dal SSC (Side Scatter): queste due informazioni sono essenziali per individuare la popolazione cellulare d'interesse, rispetto ad esempio ai detriti cellulari o ad altre cellule presenti nel preparato. Le caratteristiche antigeniche della singola cellula vengono invece valutate in base alla fluorescenza emessa e letta dai sensori FL1, FL2, FL3, FL4, FL5, FL6. Utilizzando diversi fluorocromi per marcare la stessa cellula è possibile analizzare l'espressione di più antigeni di superficie contemporaneamente. I fluorocromi utilizzati in questi esperimenti sono: fluoresceina-isotiocianato (FITC), il cui spettro di emissione verde (λ 525 nm) viene letto in FL1; ficoeritrina (PE), per la fluorescenza arancione-rossa (λ 575 nm) in FL2; tricolor (TC) per la fluorescenza blu-verde (λ 667 nm), ottenuta tramite il legame covalente dei fluorocromi FITC e PE e letta nel canale FL3.

Gli esperimenti di citofluorimetria a flusso prevedono diverse fasi: 1. preparazione delle cellule e incubazione con anticorpi specifici coniugati a fluorocromi; 2. acquisizione dei dati relativi a ciascun campione; 3. analisi quantitativa e qualitativa dei parametri acquisiti per ciascun campione. Nella prima fase, le cellule vengono lavate e risospese in 50 μ l di PBS 2% FCS addizionato al 2% di siero murino. Tale incubazione, che avviene a temperatura ambiente per 10 minuti, permette di saturare i siti di legame aspecifici, che riconoscono cioè il Fc delle Ig murine, evitando quindi falsi positivi alla successiva colorazione con anticorpi monoclonali fluoriscinati di origine murina. Al termine dell'incubazione, vengono aggiunti gli anticorpi specifici per i marcatori di superficie che si vogliono determinare (2 μ l di anticorpo/campione in 50 μ l di PBS 2% FCS). Il pannello di marcatori analizzati sulle PBMC di ogni paziente è il seguente: CD2, presente sui linfociti T, sulle cellule NK e su una piccola percentuale di monociti; CD3, espresso dalla linea T; CD4, che identifica i linfociti Th; CD8, che identifica i linfociti Tc; CD14, marcatore dei monociti; CD19, espresso dai linfociti B; CD56, presente sulle cellule con attività NK; TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$, che identificano le corrispondenti popolazioni di linfociti T in base al tipo di TCR; CD45RA, espresso dai linfociti vergini; CD45RO, espresso dai linfociti memoria; CD2/CD28 e CD4/CD25, espressi maggiormente dalle cellule attivate. Tali molecole vengono riconosciute da anticorpi monoclonali direttamente coniugati ai fluorocromi FITC, PE o TC. Vengono inoltre inseriti controlli negativi con appropriati anticorpi isotipici. L'incubazione avviene a 4°C per 20 minuti ed è seguita da tre lavaggi in PBS 2% FCS per eliminare i residui di anticorpo che non sono stati legati. Le cellule vengono poi risospese e fissate in PBS 2% e FCS 0.1 % di formaldeide, in un volume finale di 300 μ l, e conservate a 4°C fino al momento della lettura al citofluorimetro. L'acquisizione viene effettuata dallo strumento FACScan, dopo opportuna taratura. Per stabilire l'autofluorescenza di fondo si analizzano i campioni di controllo, privi di colorazione specifica. Successivamente, si compensano le parziali sovrapposizioni degli spettri di emissione

dei diversi fluorocromi, utilizzando appositi comandi dello strumento. Il programma software utilizzato per la gestione e l'analisi multiparametrica dei dati è Cell Quest.

ANALISI DEL REPERTORIO LINFOCITARIO T

La complessità del repertorio periferico dei linfociti T è stata studiata tramite spectrotyping della regione CDR3 della catena V β del TCR. Tale regione è implicata nella specificità del riconoscimento antigenico ed è perciò unica per ogni clone di linfociti T. L'analisi è stata effettuata a partire dalle PBMC totali, il cui RNA è stato estratto e retro trascritto in cDNA; i frammenti contenenti la regione CDR3 sono stati poi amplificati tramite Polymerase Chain Reaction (PCR) e fatti migrare elettroforeticamente su apposito gel, in modo da separarli in base alle loro dimensioni.

Le "bande" così ottenute vengono poi analizzate: l'aumento o la riduzione d'intensità di una banda rispetto alla normale distribuzione all'interno di una famiglia V β sta ad indicare rispettivamente l'espansione o la contrazione del clone di linfociti T, che esprime quel particolare frammento CDR3 nel proprio TCR.

Il protocollo si articola nelle seguenti fasi:

- congelamento rapido in azoto liquido del pellet di cellule da esaminare;
- estrazione del RNA mediante RNAzol. Il pellet di cellule scongelato viene risospeso in 200 μ l/10⁶ cellule di RNAzol (Duotech, Milano), utilizzando un volume minimo di 600 μ l per campione. Si aggiungono 60 μ l di cloroformio (0,1 volume), si agita la soluzione e si lascia in ghiaccio per 10 minuti. Si centrifuga per 10 min a 12.000 rpm a 4°C: si formano così due fasi separate da un'interfaccia in cui si deposita il materiale proteico. La fase superiore, contenente RNA, va trasferita in una nuova provetta, a cui si aggiungono glicogeno (1 μ l/100 μ l di volume) e un volume di isopropanolo uguale al volume già presente. Dopo aver centrifugato per 1 ora a 12.000 rpm a 4°C, si aspira il sovrantante e si lava il pellet con 1 ml di etanolo al 75%. Si centrifuga per 15 min a 12.000 rpm a 4°C, si aspira accuratamente il sovrantante e si asciuga il pellet per qualche minuto a 60°C. Il pellet viene poi risospeso in un volume adeguato di H₂O distillata sterile e il campione viene riscaldato per 3 min a 60°C;
- quantificazione dell'RNA tramite spettrofotometro. La quantità di RNA estratta a partire da 10⁶ PBMC totali in questo studio sperimentale è variata da 3 a 8 μ g;
- digestione con DNAasi. Si pone un volume pari a 2 μ g di RNA in una provetta a cui si aggiungono 2 μ l di sodio acetato 1 M, 4 μ l di cloruro di magnesio 25 mM, 2 μ l di DNAasi e una quantità di H₂O che permetta di raggiungere un volume finale di 20 μ l. Il campione viene riscaldato a 25°C per 15 minuti e successivamente a 95°C per 5 minuti;
- retrotrascrizione del RNA. Si ripartisce il volume di 20 μ l ottenuto dalla precedente digestione in due provette, a ciascuna delle quali vengono aggiunti 4 μ l di RT buffer 5X, 0,5 μ l di dNTPs (miscela di deossinucleosidi-trifosfato) 25 mM, 2 μ l di DTT (ditiotreitolo) 100 mM, 1 μ l di oligodT, 0,5 μ l di inibitore di RNAasi, 1 μ l di MLV-RT (trascrittasi inversa) e 1 μ l di H₂O. Si riscaldano i campioni per 1 ora a 42°C;

- precipitazione del cDNA. Si aggiungono ad ogni campione retrotrascritto 250 μ l di H₂O, 30 μ l di ammonio acetato 5 M, 3 μ l di glicogeno e 300 μ l di isopropanolo. Si lascia il campione per 12 minuti a -20°C e si centrifuga per 30 minuti a 12000 rpm a 4°C. Si lava quindi il pellet ottenuto con 1 ml di etanolo al 70%, centrifugando per 15 minuti a 12.000 rpm. Si risospende infine il pellet di cDNA in un volume adeguato di H₂O e lo si mantiene a -20°C;
- amplificazione del cDNA tramite Polymerase Chain Reaction (PCR). Si esegue dapprima una PCR, titolando il cDNA in modo opportuno, per decidere la quantità adeguata di cDNA da utilizzare per l'analisi delle famiglie V β . In ogni provetta viene posto il cDNA da amplificare, 2 μ l di primer V β 24 20 μ M, 2 μ l di primer V β 22 20 μ M, 4 μ l di primer β chain constant 20 μ M, 4 μ l di buffer 10X, cloruro di magnesio 3,75 mM, dNTPs 0,2 mM e Taq Gold 0,5 μ l/100 μ l volume finale; si raggiunge il volume finale di 40 μ l aggiungendo H₂O sterile. La PCR viene così impostata: 1 ° ciclo a 94°C per 10 minuti; 30 secondi a 94°C, 30 secondi a 55°C e 30 secondi a 72°C da ripetersi per 30 cicli; ciclo finale a 72°C per 10 minuti. Gli amplificati vengono poi fatti migrare su gel di agarosio al 2%. Una volta scelta la quantità di cDNA che fornisce il pattern di migrazione elettroforetica migliore, si effettua la PCR utilizzando i primers relativi alle famiglie V β da analizzare, accoppiati in modo opportuno: V β 1, 2, 3, 4, 5.1, 5.3, 6.1, 6.2, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24;
- migrazione elettroforetica degli amplificati su gel di acrilamide e lettura dei risultati. I campioni amplificati dalla PCR vengono fatti migrare per 1 ora su gel di acrilamide, preparato con la seguente ricetta: 15 g di urea, 3,7 ml di acrilamide/bis 40%, 3 ml di TBE 10X (ricetta per 1 l: Tris base 108 g, acido borico 55 g, EDTA 0.5 M pH 8 40 ml, H₂O per raggiungere il volume finale) e H₂O per raggiungere un volume finale di 30 ml. Prima di lasciare solidificare il gel per 1 ora, si aggiungono alla miscela preparata 200 μ l di ammonio persolfato sciolto in H₂O al 10% (APS) e 20 μ l di TEMED. La lettura del gel viene effettuata dal Typhoon e i risultati vengono quindi analizzati da un apposito software (Image Quant) che converte il pattern di migrazione delle bande di ciascuna famiglia V β in una curva di distribuzione.

STUDIO DELLA FUNZIONALITÀ LINFOCITARIA

La corretta funzionalità dei linfociti T e B viene valutata in base alla loro capacità di riprodurre in vitro l'andamento della risposta immune in vivo, cioè di attivarsi, di proliferare e di produrre citochine e immunoglobuline in seguito a stimolazioni adeguate.

Risposta proliferativa a stimoli policlonali e antigenici – la funzionalità dei linfociti T è stata indagata osservando la loro capacità di attivarsi e proliferare in presenza di stimoli a diverso significato biologico. Gli stimoli policlonali sono in grado di attivare indiscriminatamente tutti i linfociti T, mentre gli stimoli antigenici agiscono selettivamente su quei cloni linfocitari che riconoscono la molecola in maniera specifica, attraverso il proprio TCR. Gli stimoli policlonali utilizzati in questo studio sono: la fitoemoagglutina (PHA 1 μ g/ml), che esercita un'azione mitogena calcio-indipendente e non condizionata dalla corretta funzionalità del TCR; l'estere del forbolo (TPA 10 ng/ml) insieme alla ionomicina (io 150 ng/ml), che trasmettono lo

stimolo proliferativo utilizzando la via di trasduzione intracellulare calcio-dipendente, ma bypassando il TCR; infine, l'anticorpo monoclonale anti-CD3 immobilizzato (10 µg/ml) da solo o con l'anticorpo monoclonale anti-CD28 solubile (1 µg/ml), che agiscono direttamente sul TCR e sui recettori delle molecole costimolatorie, attivando così il linfocita T in modo aspecifico e indipendente dalla capacità di riconoscimento dell'Ag. La risposta proliferativa in seguito ad uno stimolo antigenico presuppone, invece, un'appropriata presentazione dell'Ag da parte delle APC del soggetto in esame e la corretta funzionalità del TCR dei linfociti T, in termini sia di riconoscimento del complesso MHC-Ag sia di capacità di trasduzione intracellulare del segnale stimolatorio. Tale competenza è stata valutata analizzando la proliferazione cellulare in risposta ad Ag verso i quali i soggetti sono abitualmente sensibilizzati, come il tossoide tetanico (TT 50 µM), se è stata effettuata la relativa vaccinazione, e la *Candida Albicans* (rapporto 5:1 tra numero di spore e cellule), e verso Ag che devono essere riconosciuti come non-self anche se non precedentemente incontrati, come gli Ag HLA allogenici.

Questi ultimi sono costituiti da una miscela di PBMC CD3-deplete di diverso HLA, irradiate a 6.000 rad, e piastrate in rapporto 1: 1 con le PBMC del campione in esame.

Le cellule vengono piastrate a una concentrazione di 5×10^5 /ml, per osservare la risposta agli stimoli policlonali e agli alloAg, e a una concentrazione di 10^6 /ml, per la risposta Ag-specifica: in quest'ultimo caso, si aumenta la concentrazione delle PBMC piastrate per aumentare la possibilità che i monociti contenuti nella sospensione cellulare possano servire da APC. Le colture sono allestite in triplicato in piastre a 96 pozzetti a fondo tondo. Dopo un periodo di incubazione a 37°C in atmosfera al 5% di CO₂ (3 o 4 giorni, a seconda dello stimolo utilizzato) viene aggiunto 1 µCi di timidina triziata in ogni pozzetto. Dopo 16-18 ore le colture sono raccolte con un raccoglitore automatico, che legge la radioattività presente in ogni pozzetto. I risultati sono espressi in colpi per minuto (cpm) di timidina triziata incorporata in ogni singola coltura, misura direttamente correlata alla proliferazione cellulare avvenuta.

Produzione di citochine in seguito a stimolazione policlonale - le PBMC vengono stimulate a proliferare in presenza di diverse sostanze ad azione mitogena. Durante l'incubazione, le cellule rilasciano nel mezzo di coltura le citochine, che vengono analizzate in questi esperimenti. Le cellule, piastrate ad una concentrazione di 10^6 /ml, vengono stimulate nelle diverse condizioni con PHA (1 µg/ml), anti-CD3 immobilizzato (10 µg/ml) con anti-CD28 solubile (1 µg/ml), TPA (10 ng/ml) con ionomicina (150 ng/ml). In parallelo viene valutata la produzione di citochine basale, che è solitamente negativa, mettendo le cellule in assenza di stimolazione. L'incubazione avviene a 37°C in CO₂ al 5%. Vengono quindi prelevati i surnatanti, dopo 24 ore, per la quantificazione dell'IL-2, e dopo 72 ore, per le altre citochine. I campioni sono conservati a -20°C, fino al momento dell'analisi. La determinazione quantitativa delle citochine prodotte è stata effettuata attraverso due metodiche: il saggio immunoenzimatico ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) e il saggio citofluorimetrico CBA (Cytometric Bead Array).

STUDIO DEI RECETTORI KIR

Studi recenti hanno dimostrato che i Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) - una famiglia di geni polimorfici espressi sulle cellule Natural Killer (NK) e su alcuni linfociti T memoria - sono coinvolti nella

tolleranza ad antigeni “self” e ad antigeni tumorali, in quanto inibiscono le attività effettrici dei linfociti T, sui quali sono espressi. I KIR possono avere un ruolo importante anche nei meccanismi coinvolti nella tolleranza ai trapianti, in particolare, ai trapianti di cellule staminali ematopoietiche (CS) che sono ricchi di cellule presentanti l’antigene (Antigen Presenting Cells) professionali, con alti livelli di molecole del sistema HLA, ligandi per i recettori KIR. I KIR sono codificati da una famiglia di geni sul cromosoma 19 umano, dotata di un alto livello di polimorfismo. I 3 gruppi KIR più importanti riconoscono rispettivamente le molecole HLA-C, con lisina o asparagina in posizione 80, e le molecole HLA-B, con epitopo BW4. Obiettivo di questo progetto è quello di caratterizzare il ruolo funzionale dei KIR, nei meccanismi alla base della tolleranza del trapianto di CSE, nel modello di trapianto di CSE per la talassemia, caratterizzato dalla frequente insorgenza di uno stato di Chimerismo Misto (CM) persistente tra donatore e ricevente. Questa tolleranza potrebbe essere legata a una espansione selettiva di cellule T esprimenti determinate famiglie delle regioni variabili della catena beta del recettore T (TCRV-Beta). Questi linfociti potrebbero rappresentare cellule T all’antigene-specifiche, selettivamente inattivate a causa dell’espressione di un KIR specifico per uno degli antigeni HLA espressi sulle CSE trapiantate. L’apoptosi di questi linfociti T funzionalmente inattivati potrebbe essere selettivamente inibita dallo stimolo persistente con l’alloantigene.

Caratterizzazione del ruolo funzionale dei Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) nei meccanismi alla base della tolleranza al trapianto di CSE - è necessario effettuare la tipizzazione genomica a bassa risoluzione dei geni KIR delle coppie donatore-ricevente di trapianto di CSE per la talassemia con Chimerismo misto (CM) persistente. La tipizzazione viene eseguita mediante ibridazione di prodotti di PCR immobilizzati su membrane di nylon, con sonde specifiche marcate in maniera non-radioattiva, specifiche per i vari polimorfismi KIR (PCR-SSOP), secondo i protocolli pubblicati nella letteratura e allestiti presso il Laboratorio IME. Nuovi polimorfismi KIR riscontrati nel corso di questi studi verranno caratterizzati mediante sequenziamento diretto del prodotto di PCR. Si intende inoltre implementare un metodo di tipizzazione ad alta risoluzione del gruppo KIR3DL1, mediante amplificazione sequenza-specifica (PCR-SSP), poichè è stato dimostrato che i polimorfismi allelici di questo gruppo corrispondono a diversi livelli di espressione della molecola CD158e, con alcuni alleli codificanti addirittura per alleli “null”, assenti sulla superficie cellulare.

Risultati Preliminari

Rispetto al PIANO SPERIMENTALE sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Punto A) Assetto immunologico

Separazione del sangue tramite ficoll, lavaggi, raccolta e conta dei PBMC totali (dove possibile separazione di CD4+ e CD4). L'intervallo di normalità per le singole sottopopolazioni valutato in 3 pazienti, rispetto alle PBMC totali, è il seguente: CD2+ 81±3%, CD3+ 73±5%, CD4+ 46±8%, CD8+ 27±6%, CD19+ 9±5%, CD56+ 11±2%, CD14+ 8±2%, TCR αβ+ 67±5%, TCR γδ+ 3±2%, CD45RA+ 47±10%, CD45RO+ 44±11%, CD4+/CD25+ 10±7%, CD2+/CD28+ 64±7%.

Punto B) Isolamento dei cloni maggiormente espansi di cellule T in base allo spectrotyping dei geni Vbeta

Separazione di PBMC da Buffy Coat e isolamento di CD4+ e loro clonaggio. Sono state usate due differenti stimolazioni: PHA e α CD3, per ogni condizione 7 piastre con 1 cell/well e 3 piastre con 0,3 cell/well. Controllo: 1 piastra per condizione di cloning efficiency. Si è lasciata produrre la crescita e lo sviluppo dei cloni, successivamente l'ELISA-screening per la determinazione di citochine nel supernatante e la conseguente classificazione di ogni clone in Th0, Th1, Th2 o Tr1. Si è poi provveduto al congelamento dei cloni in DMSO.

Estrazione di RNA da CD4+ provenienti dalle limiting dilution del clonaggio: retrotrascrizione dell'RNA, PCR di controllo del cDNA con β -actina e PCR dei V β del TCR. Corsa su gel di agaroso e quindi su gel di poliaccrilamide. Estrazione RNA da PBMC di Normal Donor, retrotrascrizione, PCR β -actina e PCR V β . Corsa su gel di agaroso e successivamente di poliaccrilamide, analisi dei risultati. Questi campioni verranno usati come riferimento in ogni gel di acrilamide dei pazienti (vicino ad ogni V β del paziente il V β del normal donor) per avere una comparazione immediata della distribuzione dei V β , in condizioni normali e in presenza di chimerismo misto.

Punto C) Sistema di read out

In fase di allestimento.

Punto D) Tipizzazione KIR

Estrazione DNA da 5 coppie di pazienti con chimerismo misto, 2 coppie di pazienti con full donor engraftment e 2 coppie di pazienti con graft failure. Allestimento di una reazione di PCR per tutti gli alleli KIR noti. Valutazione delle differenze tra le coppie donatore/ricevente per KIR2DL2/3 in SSP.

Progetto 1B

Titolo - *Terapia genica della β -talassemia: sviluppo di vettori lentivirali per l'espressione regolata di β -globina e utilizzo in modelli pre-clinici*

Razionale - La terapia genica della β -talassemia si propone come alternativa terapeutica al trapianto di midollo allogenico, nei pazienti che non dispongono di un donatore idoneo. La terapia genica della talassemia consiste nel trapianto autologo delle cellule staminali emopoietiche (HSC) del paziente, modificate geneticamente *in vitro*, per esprimere livelli terapeutici di catene β -globiniche. La storia clinica della malattia - e oltre 20 anni di esperienza di trapianto - indicano che anche un modesto aumento della sintesi di β -globina (> 15%) in una frazione (> 25%) degli eritrociti è sufficiente a ridurre l'eritropoiesi inefficace, migliorare il trattamento della malattia e aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti. Si può quindi ipotizzare che una strategia di correzione parziale, basata sul trapianto autologo di HSC trasdotte con un vettore virale esprimente un livello sufficiente, e opportunamente regolato, di β -globina, sia in grado di portare a un beneficio terapeutico.

Obiettivi

1. Sviluppare vettori lentivirali ad alto titolo, contenenti elementi di regolazione trascrizionale, derivati da geni eritroide-specifici (LCR della β -globina, GATA1-HS2), in grado di trasdurre HSC CD34⁺ di pazienti talassemici, e di esprimere appropriati livelli di β -globina specificamente nella progenie differenziata della linea eritroide
2. Ottimizzare protocolli per la trasduzione di cellule CD34⁺ prelevate dal midollo osseo o di progenitori ottenuti da sangue periferico di pazienti talassemici e controlli sani
3. Sviluppare un modello *in vitro*, per analizzare l'efficacia dei vettori sviluppati nel ridurre la percentuale di precursori eritroidi apoptotici, e nel correggere lo sbilancio sintetico delle catene globiniche. I sistemi utilizzati *in vitro* prevedono l'allestimento di colture liquide di cellule CD34⁺ differenziate con rhEpo e colture clonogeniche
4. Determinare i siti delle integrazioni lentivirali nel genoma delle cellule tradotte, per l'analisi della genotossicità
5. Sviluppare un modello pre-clinico *in vivo*, per determinare l'efficacia della strategia terapeutica, nel suo insieme, basato sia sul trapianto di HSC murine trasdotte in topi β -talassemici sia sul ripopolamento competitivo di topi NOD/SCID, con HSC trasdotte ottenute da pazienti talassemici

Piano Sperimentale**(A) - Sviluppo di vettori lentivirali eritroide specifici per l'espressione della β -globina umana**

1. Clonaggio di vettori lentivirali contenenti LCR di β -globina, in differenti orientamenti all'interno di vettori SIN-18 e nell'LTR di vettori SIN-40; produzione e valutazione del titolo virale
2. Trasduzione di linee cellulari eritroidi HEL e MEL, di cellule CD34⁺ isolate dal midollo osseo di almeno 5 pazienti talassemici e valutazione della sintesi di β -globina, mediante HPLC nella progenie eritroide indotta a differenziamento in coltura liquida
3. Valutazione della variabilità di espressione, integrazione-dipendente, a livello clonale nelle BFU-E derivate da cellule trasdotte

(B) - Ottimizzazione dei protocolli di trasduzione con vettori lentivirali delle cellule emopoietiche isolate da midollo osseo e sangue periferico

1. Stimolazione in coltura delle cellule di donatori sani e pazienti talassemici, con citochine, e valutazione dell'indice di proliferazione e differenziamento
2. Espansione e induzione del differenziamento eritroide terminale, in colture bifasiche di progenitori eritroidi isolati dal sangue di donatori sani e pazienti talassemici; valutazione della variabilità individuale dei campioni e analisi della riproducibilità
3. Ottimizzazione delle condizioni di trasduzione (diversi cicli di infezione, diversi tempi di infezione, +/- retronectina), con lentivirus espressioni geni marcatori, per determinare l'efficienza di infezione e analisi al FACS della percentuale e del fenotipo delle cellule trasdotte

(C) - Analisi *in vitro* della correzione dei parametri morfologici, cellulari e di sintesi della β -globina, in cellule trasdotte con lentivirus

1. Colture clonogeniche delle cellule trasdotte e dei relativi controlli, e analisi al FACS delle BFU-E per la valutazione delle cellule HbA⁺
2. Analisi in HPLC della sintesi di catena β in BFU-E trasdotte e nei controlli
3. Analisi dell'indice di apoptosi, mediante l'analisi al FACS della percentuale di cellule Annexin V⁺, in colture di cellule talassemiche trasdotte, non trasdotte e controlli normali
4. Analisi morfologica dei globuli rossi presenti al termine della fase differenziativa delle colture bifasiche

(D) - Analisi dei siti di integrazione del vettore lentivirale nel genoma delle cellule trasdotte

1. Trasduzione di cellule CD34⁺ isolate dal midollo osseo di pazienti talassemici, con vettori lentivirali, per l'espressione della β -globina, ed espansione *in vitro* delle cellule trasdotte per l'estrazione del DNA
2. LM-PCR e sequenziamento di 200 cloni contenenti il provirus integrato
3. Analisi bioinformatica dei siti di inserzione, analisi comparata del profilo molecolare di cellule differenziate da progenitori eritroidi di pazienti e controlli normali

(E) - Sviluppo di modelli pre-clinici per la valutazione dell'efficacia *in vivo* della terapia genica

1. Isolamento di cellule del fegato fetale di topi th3/th3, trasduzione con il vettore lentivirale ottimale, sviluppato al punto A, e analisi dell'efficienza di trasduzione (Southern blot analisi, saggio clonogenico e FACS HbA⁺ delle BFU-E)
2. Trapianto, in riceventi C57 letalmente irradiati, delle cellule trasdotte e relativi controlli
3. Analisi a tempi diversi (1-6 mesi) di: sopravvivenza; % cellule HbA⁺ nel sangue; HCT, Hb; % reticulociti; morfologia globuli rossi; sintesi di catena β per HPLC; istopatologia della milza e del fegato
4. Trasduzione di cellule CD34⁺ da midollo osseo di pazienti talassemici, trapianto in NOD/scid irradiati subletalmente e splenectomizzati
5. Analisi del chimerismo uomo/topo (cellule umane CD45⁺) nei topi NOD/scid trapiantati, delle cellule HbA⁺ in PB e BM, saggio clonogenico e analisi delle BFU-E umane trasdotte, per valutare la variabilità di espressione a livello clonale

Risultati preliminari

Rispetto al PIANO SPERIMENTALE, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Punto A) Sviluppo di vettori lentivirali eritroide specifici per l'espressione della β -globina umana

Sono state sviluppate strategie per il targeting trascrizionale di vettori oncoretrovirali (MLV-derivati) e lentivirali (HIV-derivati) basandosi sulla sostituzione di elementi di controllo della LTR virale, con

sequenze derivanti da enhancer e promotori cellulari (enhancer HS1 e HS2 del gene eritroide-specifico GATA-1).

Le LTR modificate sono state utilizzate per guidare l'espressione del cDNA codificante la beta-globina. Un secondo gene reporter (LNGFR) è stato posto sotto il controllo del promotore costitutivo PGK, allo scopo di monitorare l'efficienza di trasduzione e di immunoselezionare le cellule.

Punto B) Ottimizzazione dei protocolli di trasduzione con vettori lentivirali delle cellule emopoietiche isolate da midollo osseo e sangue periferico

Le linee cellulari eritroblastiche umane e murine (HEL e MEL) - che esprimono rispettivamente le globine endogene alpha/gamma umane e alpha/beta murine - sono state trasdotte con i vettori lentivirali (LV) o retrovirali (RV).

Punto C) Analisi *in vitro* della correzione dei parametri morfologici, cellulari e di sintesi della β -globina in cellule trasdotte con lentivirus

In seguito a induzione eritroide, si è ottenuto accumulo di beta-globina umana, nelle linee cellulari MEL ed HEL, a un livello comparabile con quello delle globine endogene. Il targeting trascrizionale della LTR si è dimostrato una strategia efficiente, in grado di garantire la produzione di beta-globina di origine virale ristretta alla progenie eritroide delle HSC trasdotte. Nel tentativo di migliorare l'efficienza globale dell'espressione della beta-globina, diversi elementi naturalmente presenti nel gene della beta-globina (introni, regioni non tradotte) sono stati inseriti all'interno dei vettori.

Abbiamo quindi messo a punto, nell'ambito dei vettori retrovirali, un sistema che sfrutta la capacità di una proteina di HIV, Rev, di legarsi agli RNA contenenti la sequenza RRE (Rev Responsive element) permettendone il trasporto dal nucleo al citoplasma.

Allo scopo di prevenire lo splicing dell'RNA virale che avviene durante la produzione del vettore, la sequenza di packaging dei vettori retrovirali (PSI) e l'elemento RRE sono stati inseriti nel primo o nel secondo introne della beta-globina. Le "packaging cells" sono cotrasfettate con il "transfer vector" e il plasmide codificante Rev.

Questo nuovo sistema si è dimostrato efficace nei vettori retrovirali e verrà esportato nell'ambito dei lentivirus. Nuovi vettori lentivirali contenenti diversi elementi trascrizionali eritroidi specifici (LCR, promotore della beta-globina) saranno generati e testati, per la loro capacità di conferire alti livelli di espressione del transgene, ristretta alla linea eritroblastica. I vettori selezionati saranno usati per trasdurre cellule ematopoietiche di pazienti talassemici e il potenziale terapeutico di queste cellule trasdotte sarà valutato in appropriati modelli pre-clinici (trapianti in topi NOD SCID e trapianti di midollo nei topi beta-talassemici).

Progetti di ricerca clinica

Indicatori di output: n. 2 Progetti di ricerca clinica in partnership elaborati e definiti dalle parti

Nel periodo oggetto della presente Relazione sono stati elaborati due progetti di ricerca clinica in partnership con l'IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano, e definiti i termini e le condizioni della stessa collaborazione. Si riportano di seguito, in sintesi, gli elementi costitutivi dei progetti.

Progetto 2A

Titolo Progetto - *Immunoterapia adottiva con cellule T regolatorie in pazienti talassemici trapiantati con cellule staminali aploidentiche di origine materna*

Partner - IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano

Responsabilità clinico-scientifica – Prof. Guido Lucarelli per la Fondazione IME; Prof.ssa Maria Grazia Roncarolo per l'IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor.

Sede - Lo studio verrà condotto in gran parte a Milano presso il reparto UTMO dell'HSR e nella sede dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica.

Razionale - Al momento attuale la sola cellula staminale normale utilizzabile per portare dentro il midollo osseo “vuoto” del ricevente talassemico il gene normale è di provenienza allogenica.

Il pool di donatori disponibili per il trapianto di cellule staminali è del 25-30%, considerando quelli familiari HLA identici, e può essere ampliato al 40-45% con l'uso di donatori non familiari HLA identici: tuttavia, gran parte dei pazienti risulta priva di donatore.

La percentuale dei donatori può essere ancora sensibilmente aumentata, utilizzando donatori familiari aploidentici, disponibili nella quasi totalità dei casi.

Il trapianto di midollo da donatore aploidentico deve venire eseguito seguendo protocolli particolari (vedi protocollo PC30 aplomadre).

Il protocollo attualmente utilizzato nell'ambito del trapianto di cellule staminali nella Talassemia prevede l'impiego di una megadose di cellule staminali, raccolte dalla madre del paziente mediante aferesi, dopo mobilitazione delle cellule staminali dal sangue periferico. Nell'ambito dei donatori aploidentici, infatti, la madre risulta essere la più idonea, al fine di ridurre l'incidenza di GVHD. Detto ciò, secondo dati preliminari sui pazienti recentemente trattati, sussiste una certa percentuale di rigetto non controllabile dall'attuale protocollo. Inoltre, dopo tali trapianti, il paziente è sottoposto a terapia immunosoppressiva, che comporta un aumento della morbilità per infezione.

Presso l'HSR-TIGET di Milano è stato definito un protocollo di terapia cellulare mediante infusione di cellule regolatorie, da associare al trapianto di midollo aploidentico, al fine di prevenire la GVHD, inducendo una tolleranza specifica per la disparità antigenica e di lunga durata. Secondo tale protocollo, le cellule T del donatore vengono rese tolleranti *in vitro* verso gli antigeni allogenici del ricevente, mediante una breve manipolazione in presenza di IL-10, potente citochina immunosoppressiva. Le cellule così ottenute vengono poi infuse nei pazienti trapiantati, ad attecchimento avvenuto delle cellule mieloidi.

In vitro è stato dimostrato che le colture rese tolleranti in presenza di IL-10, contengono i precursori delle cellule T regolatorie che, una volta *in vivo*, sarebbero in grado di espandersi e di indurre uno stato di tolleranza duraturo, a sua volta mediato dall' IL-10.

Le cellule rese tolleranti in presenza di IL-10 - nonostante non rispondano più agli allo antigeni - preservano la loro capacità di rispondere ad antigeni diversi, quali virali o batterici, e costituiscono pertanto una protezione per i pazienti nel periodo postrapianto, che precede la ricostituzione immunologica. Tale terapia cellulare è attualmente in corso di sperimentazione presso l'HSR-TIGET, secondo un protocollo a dosi cellulari crescenti, approvato dal Ministero della Sanità e applicato a pazienti affetti da patologie oncoematologiche, sottoposti a trapianto aploidentico da donatore familiare.

Obiettivi

- Ridurre l'incidenza di GVHD acuta e cronica e del rigetto del trapianto in pazienti talassemici sottoposti a trapianto aplomadre, attraverso l'induzione di un meccanismo di tolleranza a lungo termine, riducendo significativamente o eliminando la necessità di ricorrere a terapia immunosoppressiva.
- Migliorare l'immunoricostituzione e, quindi, ridurre il rischio infettivo post-trapianto.

Piano Sperimentale - Il piano sperimentale prevede l'arruolamento di 8 pazienti IME in due anni (selezionati dal Prof. Lucarelli) da sottoporre a trapianto e per i quali verranno previamente preparate in GMP le cellule anergizzate in presenza di IL-10.

Tale protocollo di anergizzazione prevede:

- prelievo delle cellule del donatore e del ricevente pre-trapianto (tramite aferesi o buffy coats);
- coltura *in vitro* delle stesse per 10 giorni in presenza di IL-10;
- tests di validazione e congelamento o infusione a fresco.

I pazienti riceveranno il trapianto di cellule staminali da madre, secondo il protocollo dell'IME e successivamente (circa un mese dopo) ad attecchimento avvenuto, l'infusione di cellule anergizzate. Le infusioni prevedono l'utilizzo di dosi scalari di cellule T CD3+/kg anergizzate con IL-10 (1^a dose: 10⁵/kg; 2^a dose: 3x10⁵/kg; 3^a dose: 10⁶/kg; 4^a dose: 3x10⁶/kg).

Gli "endpoints" principali del protocollo sono: assenza di aplasia midollare e assenza di reazioni avverse; quelli secondari includono una diminuita incidenza di GVHD e/o rigetto con possibilità di riduzione o eliminazione della terapia immunosoppressiva e l'immunoricostituzione, con diminuzione degli episodi

infettivi post trapianto. Gli “endpoints” biologici comprendono la possibilità di valutare la presenza di cellule T regolatorie e di citochine regolatorie nei pazienti trattati.

Progetto 2B

Titolo Progetto - *Messa a punto di un protocollo di immunoterapia adottiva con cellule T regolatorie in pazienti talassemici trapiantati con cellule staminali HLA identiche da donatore non familiare (MUD)*

Partner - IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano

Responsabilità clinico-scientifica – Prof. Guido Lucarelli per la Fondazione IME; Prof.ssa Maria Grazia Roncarolo per il IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor

Sede - Lo studio verrà condotto in gran parte a Milano presso il reparto UTMO dell’HSR e nella sede dell’Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica.

Razionale - Si prevede l’estensione del protocollo di immunoterapia adottiva anche a pazienti che ricevono un trapianto MUD, che a tutt’oggi sono ancora soggetti ad una elevata incidenza di GVHD cronica. Gli obiettivi ed il piano sperimentale sono simili a quelli descritti per i pazienti che hanno ricevuto un trapianto aplomadre (vedi Progetto di ricerca clinica *Immunoterapia adottiva con cellule T regolatorie in pazienti talassemici trapiantati con cellule staminali aploidentiche di origine materna*).

Tuttavia, il presente protocollo prevede una modifica nella procedura di anergizzazione.

In particolare, verranno utilizzate come APC le cellule dendritiche immature del ricevente indotte *in vitro* in presenza di IL-10.

Piano Sperimentale - Il piano sperimentale prevede l’arruolamento di un totale di 8 pazienti IME in due anni (selezionati dal Prof. Lucarelli) da sottoporre a trapianto e per i quali verranno previamente preparate in GMP le cellule anergizzate in presenza di cellule dendritiche immature e IL-10. Un piano sperimentale più dettagliato verrà definito una volta eseguiti gli esperimenti preliminari previsti nel progetto di ricerca base *“Ruolo delle cellule T regolatorie nell’indurre e/o mantenere uno stato di tolleranza immunologica, in pazienti talassemici con chimerismo misto persistente dopo TMO”* (già in partnership tra IME e San Raffaele).

Ricerca informatico/tecnologica

Indicatori di output: n. 1 Progetti di ricerca informatico-tecnologica avviato e in corso di realizzazione; n. 1 Progetto di collaborazione con Centro nazionale trapianti

Progetto dell'Infrastruttura Tecnologica e Informativa della Fondazione IME

Nel periodo oggetto della presente *Relazione* è stata realizzata attività di ricerca e sviluppo, condotta dal gruppo professionale I&CT di IME, e collegata al mandato di realizzare elementi costitutivi della infrastruttura di supporto informativo alla rete nazionale e internazionale.

L'attività in oggetto ha riguardato sia gli aspetti prettamente tecnici - relativi alla fase progettuale e realizzativi - sia la definizione di accordi per la collaborazione con altri soggetti pubblici e privati, tesa verso il conseguimento delle finalità poste.

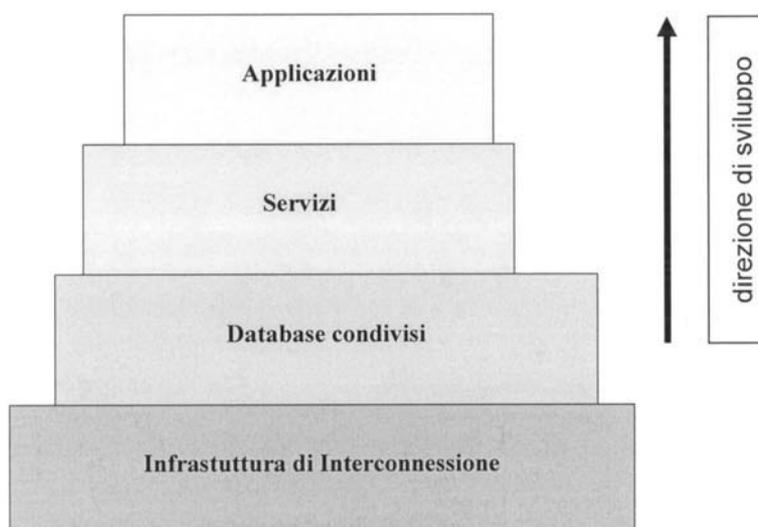
ASPETTI TECNICI E TECNOLOGICI

La progettazione di un sistema complesso di rete ha comportato la necessaria individuazione di un metodo, ovvero di un percorso progettuale, per guidare la scansione delle realizzazioni, mantenendo la coerenza tecnologica e informatica d'insieme.

Detto percorso è stato accompagnato da una serie di scelte sugli standard tecnologici (protocolli, sistemi operativi, database, formati dati e immagini, etc.), da mantenere uniformi per tutte le future realizzazioni della rete.

La definizione di "layers" di Progetto sovrapposti, ha individuato la sequenza di implementazione dei supporti tecnologici, dei database informativi condivisi, dei servizi comuni e distribuiti e, infine, delle specifiche applicazioni.

Il percorso metodologico adottato è indicato dallo schema seguente.

Figura 1 – Metodo per lo sviluppo della rete informatico-informativa della Fondazione IME

Il Documento di rendicontazione allegato alla presente relazione (Allegato 1) riferisce delle attività di sviluppo e ricerca effettuate, per l'esecuzione e l'attivazione del sistema descritto dal Progetto dell'Infrastruttura Tecnologica e Informativa della Fondazione IME.

In detto documento sono ripercorse le linee guida del progetto, riportandone di volta in volta i dettagli tecnici e le scelte realizzative compiute, a tutto novembre 2004.

ACCORDI DI COLLABORAZIONE

Nell'ambito della realizzazione di una rete tecnologica per supportare le attività di cura, formazione e ricerca nel campo dell'ematologia, la Fondazione IME ha attivato contatti con gli enti che a livello nazionale sviluppano attività simili, al fine di definire le possibili collaborazioni, attraverso la condivisione di progetti e risorse, economiche e professionali.

Il confronto ha riguardato:

- ❖ sia soggetti pubblici, operanti nell'ambito del sistema sanitario nazionale, come:
 - CNT (Centro Nazionale Trapianti), ente per il monitoraggio di tutte le attività di trapianto in Italia, emanazione dell'Istituto Superiore di Sanità;
 - NITp – North Italian Transplant programme – ente creato per il coordinamento di tutte le attività di trapianto (liste di attesa, donazione, allogazione, trapianto, follow up) riferibili a un gruppo di regioni del centro-nord;
- ❖ sia soggetti privati, operanti nel settore delle telecomunicazioni, telemedicina e bio-tecnologie come:
 - TelBios Spa, società leader in Italia nel settore della telemedicina, che annovera tra i suoi soci Telecom Italia Spa, Alenia Spazio e il San Raffaele di Milano. TelBios ha già avviato con il gruppo del Prof. Mandelli una sperimentazione per collegare in telemedicina la Sezione di Ematologia

dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e l'Ospedale Al-Mansour di Baghdad, centro di riferimento iracheno per le malattie ematologiche;

- Health Ricerca & Sviluppo Srl, società che è stata costituita come espressione di "spin-out" accademico dell'Alma Mater Studiorum dell'Università di Bologna;
- e-Heart Srl, società che è stata costituita in qualità di "spin-out" accademico della Facoltà di Ingegneria dell'Università degli studi di Ferrara.

Progetto di collaborazione IME-CNT

Aree di interesse comune

Entrambi gli Enti agiscono sulla base di un modello organizzativo di rete, coinvolgendo nelle proprie attività operative diversi soggetti che, a vario titolo, concorrono al processo di trapianto.

Questo modello organizzativo deve trovare necessario riscontro in una infrastruttura informativa e informatica che assicuri i seguenti obiettivi:

- disponibilità di una infrastruttura per l'interconnessione a banda larga, che garantisca agevole connettività e servizi a tutti gli attori;
- identificazione univoca di tutti i pazienti, i donatori e gli attori sanitari operanti sulla rete;
- raccolta, elaborazione e re-distribuzione di tutte le informazioni relative al processo di trapianto di organo solido, ovvero di midollo osseo;
- gestione caratteristica dei processi (donazione, trapianto, follow-up), dal punto di vista sia clinico sia laboratoristico;
- valutazione clinico-scientifica ed elaborazione statistica dei dati;
- servizi di tele e video comunicazione tra gli attori sanitari, per la conduzione congiunta di fasi del processo, nonché per la *second opinion*.

Ciascuno dei due Enti dispone già, ovvero sta progettando e realizzando, applicazioni e soluzioni specifiche, per rispondere a dette necessità.

La particolare fase di sviluppo, in cui si trovano i progetti, rende possibile l'effettuazione:

- di acquisizioni congiunte di infrastruttura di interconnessione, per migliorare l'accessibilità al sistema da parte di tutti gli attori e moltiplicare le opportunità di servizio;
- di scelte tecnologiche concordate per facilitare l'acquisizione, lo sviluppo e l'utilizzo congiunto di prospettiva delle soluzioni applicative;
- di progettare congiuntamente strutture di dati comuni, in particolare per la gestione degli aspetti clinico-scientifici;
- di sviluppare congiuntamente applicazioni "verticali" nell'ambito del processo di trapianto.

Connettività

La disponibilità diffusa a livello territoriale della connettività alla rete rappresenta il primo step di ingresso negli assetti organizzativi dei due Enti.

È importante che la connettività di rete sia “aperta e distribuita”, senza ricalcare nella propria architettura assetti “gerarchici” dal punto di vista istituzionale, che ne limitano forzatamente l’utilizzo e lo sviluppo.

L’esistenza di reti “chiuse”, ancorché motivate in passato da ragioni di sicurezza, può essere superata dalla creazione di VPN (reti ad accesso riservato a particolari utenti pre-definiti), di fatto aperte e flessibili, e con livelli di sicurezza comunque garantiti.

Sviluppando un accordo congiunto con uno dei carrier nazionali, corredato da eventuali partnership tecnologiche nazionali/internazionali, nel campo delle telecomunicazioni, i due Enti possono aprire opportunità comuni di distribuzione della connettività a larga banda, ipotizzando anche il necessario utilizzo delle reti già esistenti.

Datawarehouse

Al di là delle scelte di soluzioni applicative che ciascun Ente ha ritenuto, ritiene o riterrà di condurre, è opportuno rendere fruibili, in maniera orizzontale, i consistenti flussi di dati generati dal processo di trapianto, dagli sviluppi della ricerca e dal loro monitoraggio.

Si tratta infatti di flussi informativi rilevanti, sia dal punto di vista clinico-scientifico sia epidemiologico, che se gestiti in modalità datawarehouse potrebbero offrire importanti opportunità di rielaborazione, interpretazione, estrazione, etc., che in modalità “web” potrebbero essere offerte e distribuite su tutta la rete. Per raggiungere questo obiettivo, occorre condurre un attento studio preventivo sul potenziale di “data management” contenuto all’interno degli attuali sistemi informativi, per generare poi i percorsi relativi ai flussi informativi rilevanti per la costruzione del datawarehouse comune.

Applicazioni verticali

Le possibilità di collaborazione si estendono in via operativa anche allo sviluppo congiunto di applicazioni specifiche, come ad esempio:

- la gestione del processo di trapianto (donazione, trapianto, follow-up);
- la gestione operativa del work-flow caratteristico del laboratorio di immunogenetica;
- le soluzioni di telemedicina da utilizzare e.g. per il processo di donazione, nelle attività cliniche di trapianto o nella second opinion in generale;
- lo sviluppo di servizi innovativi di video e telecomunicazione, per integrare al meglio le attività dei singoli nodi della rete.

IME e CNT sono potenzialmente interessati allo sviluppo di queste soluzioni, mettendo in comune competenze ed esperienze, ottimizzando gli aspetti tecnologici, e non ultimo, quelli economici.

Assetti gestionali – Necessità e prospettive

Nel prospettare nuove soluzioni tecnologiche per l'integrazione su rete di attività sanitarie è opportuno porsi, sin dall'inizio la questione della gestione a regime dei sistemi e delle applicazioni.

Al procedere della complessità e al moltiplicarsi delle competenze necessarie, spesso le risorse professionali (ed economiche) dei singoli enti possono risultare insufficienti o semplicemente inadeguate.

Sono state quindi discusse, sin dalla fase iniziale, alcune questioni riguardanti:

- le partnership tecnologiche da attivare, sia a livello di telecomunicazioni (carrier nazionali/internazionali) sia a livello di sviluppo di applicazioni SW;
- il livello di outsourcing atteso, per definire le aree di gestione da considerare comunque "interne" a ciascun singolo ente;
- la possibilità di creare uno strumento gestionale *ad hoc* (ad esempio un consorzio) che conduca operativamente le fasi di progettazione, realizzazione e gestione, sulla base degli indirizzi forniti dai tre enti.

L'ipotesi di creare un consorzio *ad hoc* andrebbe ovviamente supportata da un piano industriale di periodo, che evidenzi le criticità/opportunità gestionali.

Nella valutazione di prospettiva, occorre considerare che l'obiettivo a regime è quello della gestione di tutti i flussi informativi nazionali, relativi a qualunque tipo di trapianto, sia di organo solido sia di midollo osseo, con soluzioni aperte alla collaborazione/integrazione con altre realtà nazionali e internazionali.

Sottoscrizione di una lettera di intenti IME-CNT e sviluppo progetti

In data 4 ottobre 2004 IME e CNT hanno sottoscritto una Lettera di Intenti che, richiamando i campi di possibile collaborazione sopra enunciati, esplicita e formalizza la volontà di entrambi i soggetti a procedere nell'approfondimento tecnico ed economico dei progetti da sviluppare insieme, e precisamente:

- **Sperimentazione di VPN su Internet a larga banda per connettività flessibile e sicura tra i nodi della rete trapianti** (soggetti coinvolti IME, CNT, SIT, CIR)
- **Sviluppo di un modello di database comune per i flussi informativi del percorso di trapianto** (soggetti coinvolti IME, CNT)
- **Soluzioni di integrazione tra i sistemi informativi per la gestione del percorso di trapianto** (Soggetti coinvolti IME, CNT, NIT, Società SW)
- **Soluzioni innovative di Office Automation e di videocomunicazione** (soggetti coinvolti IME, CNT)

Ricerca organizzativa-gestionale

Indicatori di output: n. 1 progetto di ricerca organizzativa-gestionale concluso; n. 2 progetti di ricerca organizzativo-gestionale avviati e in corso di realizzazione; n. 1 progetto di ricerca interdisciplinare (clinica e gestionale) in partnership, avviato e in corso di svolgimento

Progetto “Modello di pianificazione strategica”

Nella prima fase di vita della Fondazione IME è stata svolta attività di ricerca e sviluppo in ambito organizzativo e gestionale, rivolta principalmente alla progettazione e successiva prima implementazione di un sistema innovativo e integrato di pianificazione strategica, programmazione e controllo.

L'attività di pianificazione strategica si è configurata quale vero e proprio progetto, che ha coinvolto in un periodo di circa 4 mesi, e in ottica integrata e interdisciplinare, le diverse aree e professionalità/competenze di IME.

Razionale e obiettivi

Le esigenze e le finalità da cui ha tratto origine il progetto sono così sintetizzabili:

- la necessità di realizzare, in un contesto di incertezza e di avvio di una organizzazione, una pianificazione a più livelli di approfondimento, che traduca il complesso mandato di IME, da un lato, in una estrinsecazione delle linee guida generali, per IME e per le sue articolazioni e Aree di Risultato (AdR), e dall'altro, in una dettagliata e operativa esplicitazione:
 - dello “scenario” epidemiologico, biostatistico e demografico (domanda) entro cui muovere in termini strategici e programmati la “capacità di offerta” della Fondazione IME;
 - degli obiettivi di breve e medio periodo, e dei *target-output* attesi, per AdR;
 - delle modalità organizzative e gestionali individuate;
 - della scansione temporale delle attività nello scenario dato, mantenendo la necessaria e indispensabile dinamicità e flessibilità nell'ottica dell'orientamento ai risultati, a fronte del contesto mutevole e incerto;
- la necessità di definire i modelli organizzativi delle reti nazionali ed internazionali, il sistema delle responsabilità e le aree di risultato, i sistemi di indicatori di controllo, secondo il metodo focalizzato sulle attività (*activity based management*) così da poter successivamente disporre di un “cruscotto” direzionale sull'andamento della gestione e delle attività, e conformemente al D.Lgs. 288/03 in riferimento allo scopo di mandato di essere riconosciuti quale IRCCS-IME;
- l'opportunità di sperimentare un modello di pianificazione multidimensionale, ispirato alla logica della *Balanced Scorecard*, che partendo dalla prospettiva del “cliente” (pazienti e soggetti istituzionali) individui e definisca obiettivi e modalità organizzative nella prospettiva “interna” (processi gestionali e relative performance, per area di risultato e centri di responsabilità);
- disporre di un documento di esplicitazione e formalizzazione di linee strategiche, obiettivi e *target* di medio periodo, che costituisca elemento di condivisione all'interno dell'Organizzazione, e comunicazione all'esterno, del percorso e delle mete che si intendono raggiungere.

Metodo

Il primo Piano Strategico della Fondazione IME è il risultato di un lavoro di équipe interdisciplinare, conseguente alla natura plurale, sia dello scopo di IME sia degli interventi specialistici da porre in essere, previa pianificazione (allineamento teleologico) e progettazione operativa.

Il curatore del Piano è intervenuto per orientare strategicamente le varie parti e intessere il “filo” dell’unitarietà dell’Organizzazione, ovvero il significato univoco della Mission di IME. Dal punto di vista dello stile linguistico e dei metodi, ci si è attenuti il più possibile al rispetto del valore intrinseco dei singoli contributi, in quanto imporre l’assoluto dell’uniformità di stile rischia di tradire le conoscenze/competenze, e imporre l’assolutismo metodologico rischia di invertire il segno stesso del metodo, trasformandolo nel fine. La ricerca del metodo – che tra l’altro nel Piano ha sempre valenza espositiva - è condizione a priori del porsi professionalmente nell’ottica strategica e ha esiti differenziati, adeguati alla materia trattata.

Il Piano ha una composizione a moduli, che consente una lettura a più livelli di approfondimento, sia verticale sia orizzontale. Ogni modulo (capitolo; paragrafo) ha una sua autonomia contenutistica, che mantiene in sé l’intero significato della Fondazione, e strumentalmente rappresenta una possibile scomposizione in schede divulgative, per “interesse”. Il livello orizzontale di lettura è ideato in modo da rimandare a lato:

- le puntualizzazioni di periodo, le esemplificazioni, i rinvii ad altre parti del documento, le traduzioni operazionali conseguenti l’azione di piano (obiettivi operativi, progetti di studio, di ricerca e di settore, per cui si rimanda a documenti puntuali, misure e indicatori);
- le citazioni autoriali, ovvero testualmente di norme;
- segnalazione/ripresa dell’argomento trattato.

Risultati ottenuti

L’output del progetto è costituito dal Piano Strategico 2004-2007 della Fondazione IME. Il documento è stato consegnato, come da tempogramma predefinito, ad aprile 2004.

Progetto di Ricerca interdisciplinare

Titolo Progetto - *Prima sperimentazione su obiettivi concreti del potenziale di IME e GIMEMA nella realizzazione del Dipartimento Epidemiologico, Biostatistico e di Information Technology: ricerca e sviluppo di strumenti ICT, a supporto della ricerca di base e clinica, con particolare riferimento a studi e trial clinici*

Partner - Fondazione GIMEMA

Responsabilità scientifica – Dott.ssa Anna Darchini, per la Fondazione IME; Dott. Marco Vignetti, per la Fondazione GIMEMA

Obiettivi

- a) Sviluppo di un sistema di *workflow* in grado di supportare/condurre il percorso di determinazione di un protocollo clinico di ricerca e, quindi, tale da consentire la raccolta razionalizzata degli apporti dei singoli partecipanti alla progettazione dello studio clinico, ovvero del protocollo di riferimento;
- b) analisi, progettazione e implementazione di uno strumento di raccolta dati, per la ricerca clinica, rispondente ai requisiti di certificazione necessari, al fine della validazione della ricerca medesima;
- c) sviluppo di strumenti di *e-learning*, per la formazione all'applicazione dei protocolli e alla raccolta dei dati connessi.

Pianificazione del Progetto

- 1) analisi dell'esistente (letteratura, esperienze);
- 2) stesura piano esecutivo e valutazione economica;
- 3) analisi di dettaglio per i singoli obiettivi;
- 4) realizzazione prototipi;
- 5) rilascio prototipi;
- 6) valutazione/validazione prototipi;
- 7) valutazione dell'esperienza e progettazione di soluzioni per un collaborazione strutturata e stabile.

Skill professionali - Gli obiettivi del Progetto di Ricerca richiedono competenze cliniche, epidemiologiche e statistiche, proprie della ricerca clinica, e competenze informatiche, su diversi ambiti tecnologici hardware e *in primis* software.

Tali competenze esistono all'interno di IME e GIMEMA, che le mettono a disposizione del Progetto, secondo la seguente ripartizione generale, indicativa e non esaustiva:

• Medico ematologo con esperienza nella progettazione e gestione di studi clinici	Progettazione studi clinici, Progettazione protocolli, Gestione studi clinici	GIMEMA
• Analista statistico	Analisi dati di ricerca clinica	GIMEMA
• Analista Informatico	Sviluppo software per la raccolta dati su protocolli clinici	GIMEMA
• Analista Informatico	Reti e sistemi operativi	IME
• Analista informatico	Progettazione e sviluppo software	IME

Stato di avanzamento – è stata conclusa la fase di progettazione e si sono insediati e attivati i gruppi di progetto, comprensivi delle risorse reclutate *ad hoc*. Le attività programmate nelle diverse aree di intervento sono in fase di svolgimento, nel rispetto dei tempogrammi definiti.

Progetto per il trasferimento di modello-modulo nei Paesi partner

Titolo Progetto - *Realizzazione di un modello (clinico, scientifico, strutturale, informatico/tecnologico, organizzativo e gestionale) per il trasferimento di modulo (Organizzazione sanitaria) nei Paesi partner*

Responsabilità – Dott. Ilja Gardi

Razionale - Il Progetto Internazionale di IME (Progetto EMO-MED) si presenta non soltanto come una iniziativa di cooperazione allo sviluppo, bensì si caratterizza come importante strumento di politica estera, proponendo un primato tutto italiano nel campo dell'Ematologia *lato sensu*, come motore per la crescita e la qualificazione di strutture sanitarie straniere, in paesi gravemente afflitti da malattie ematologiche, in particolare nelle aree Mediterranea e Medio Orientale.

Particolare rilevanza ricopre il modello della Rete internazionale, per la quale i macro obiettivi di realizzazione sono:

- il potenziamento del Centro di Eccellenza e Alta Specializzazione di Roma, che ospita le attività di cura, formazione e ricerca, condotte dal Responsabile scientifico per il trattamento e lo studio della talassemia e delle emoglobinopatie, Prof. Guido Lucarelli, e dal Responsabile scientifico per la cura e la ricerca sulle malattie ematiche, Prof. Franco Mandelli;
- la individuazione, il potenziamento - ovvero la realizzazione - di un primo livello di centri principali (di eccellenza) da collocarsi in 5/6 Paesi delle aree Mediterranea e Medio Orientale. Nell'attuale fase di sviluppo, i Paesi candidati sono: l'Egitto, l'Iraq, la Palestina, l'Iran, il Libano, il Marocco e l'Algeria;
- la ramificazione, in ciascun Paese, di un ulteriore livello di nodi secondari, per la rilevazione epidemiologica, l'informazione e l'educazione sanitaria, la prevenzione primaria, i trattamenti palliativi e la selezione e invio verso i centri principali.

In sintesi, le caratteristiche dei due livelli decentrati nei Paesi partner sono:

1. presso i "nodi terminali", riconoscibilità, accessibilità, bassa dotazione tecnologica, *skill* professionali multidisciplinari, alta capacità di interconnessione (quando possibile). L'intervento necessario è di revisione strutturale e organizzativa;
2. presso i centri ospedalieri di eccellenza, riconoscibilità, accessibilità, dotazione tecnologica interventistica, *skill* professionali di alto livello specialistico, alto tasso di occupazione e di *turnover* e collegamento in rete con le "eccellenze" italiane partecipanti al Progetto. Per tali centri, l'intervento necessario è più complessivo, in termini di struttura, infrastruttura e organizzazione, e *ab inizio* prevede azioni di cura, formazione e trasferimento di know-how, presso Ospedali Polispecialistici già presenti in loco.

A proposito del tema di cui al punto 2, l'IME intende elaborare un modello (idealtipo) secondo postulati di metodo e merito, che ne consentano la traduzione per il "trasferimento" in modulo dinamico, sia rispetto ai contesti reali in cui si interviene sia all'evoluzione delle conoscenze dell'Organizzazione.

Considerando il rilevante impegno che tali iniziative comportano sul fronte delle conoscenze cliniche e biomediche, epidemiologiche, informatiche, di edilizia sanitaria, socioculturali, socioeconomiche e geopolitiche (aree di crisi), organizzative e gestionali – e considerando l'originalità dell'intervento - le stesse sono inquadrare quali "Ricerca interdisciplinare".

Obiettivi

- A. Progettazione del modello sanitario di Alta Complessità, in relazione di interscambio con i Paesi partner (reciprocità funzionale e pariteticità dei valori costitutivi) e secondo il metodo di scomposizione (analisi in loco) e ricomposizione (realizzazione in loco) per unità componenti della Rete;
- B. trasferimento modulo in Iraq (area di crisi);
- C. trasferimento modulo nell'area israello-palestinese (area di crisi);
- D. trasferimento modulo in Egitto (Paese partner).

In riferimento agli obiettivi B e C, di seguito si riporta una indicazioni di massima per un Piano di Fattibilità. Per quanto riferito all'obiettivo D:

- in data 9 settembre 2004, è stato sottoscritto l'Accordo Quadra tra Ministero della Salute italiano e Ministero della Sanità egiziano;
- in data 27 settembre 2004, è stato sottoscritto il *Memorandum* tra la Fondazione IME e il Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica dell'Università del Cairo;
- esiste già un rapporto strutturato con l'Ospedale Universitario del Cairo.

Gli interventi in Iraq e Palestina contengono la progettazione di strutture, infrastrutture, rilevazioni epidemiologiche, azioni di cura, formazione e trasferimento di know-how, per la creazione a regime di una rete di ospedali interconnessi a livello territoriale e collegati per via telematica, anche con Eccellenze sanitarie italiane (management clinico a distanza; formazione e training professionale, con applicazioni di *e-learning* e per la *second opinion*).

Le strutture e le infrastrutture oggetto degli interventi dovranno essere co-gestite nel periodo di avviamento, per essere poi affidate a regime, in tutto o in parte, ai professionisti sanitari locali.

In sintesi, nelle aree di crisi, si tratta di passare dalla prima fase di gestione dell'emergenza, a una fase di progetto strutturato, per ricostruire e dare prospettiva ai sistemi sanitari locali.

Metodo di intervento

Il Piano di Fattibilità dovrà seguire un metodo di Progetto che individui:

- un modello organizzativo a rete per interconnettere i punti di intervento e per perseguire l'obiettivo a regime della integrazione infrastrutturale e organizzativa dei centri sanitari beneficiari dell'aiuto;
- una logica operativa che metta in sequenza ordinata le azioni possibili, sulla base di criteri di priorità, riferiti all'efficacia/efficienza e alla visibilità dell'aiuto, definendo un orizzonte temporale coerente con gli obiettivi enunciati;
- una budget economico relativo a:
 - metodo e strumenti di rilevazione epidemiologica, per l'inquadramento socio/sanitario del problema;
 - supporto alla gestione corrente delle strutture sanitarie oggetto di aiuto, per il periodo di intervento previsto;
 - interventi progettuali di bonifica e potenziamento delle strutture e degli impianti esistenti presso i centri beneficiari;
 - realizzazione di infrastrutture tecnologiche: a) all'interno dei centri, b) per il collegamento tra i centri, c) per il collegamento in telemedicina con gli ospedali italiani;
 - pianificazione delle attività in ambito organizzativo ed economico di *re-engineering* dei percorsi intra e infra centri, per la formazione in loco, per la formazione a distanza (*e-learning*) e per la formazione in Italia;
- un modello organizzativo in Italia per il coordinamento degli ospedali e delle istituzioni sanitarie, che supporteranno l'IME nella produzione operativa dell'intervento, definendo ruoli e competenze dei vari nodi del "sistema Italia" coinvolti nell'intervento di aiuto.

Iraq

Dopo il recente conflitto e nell'ambito di accordi internazionali con le Forze della Coalizione in Iraq, l'Italia ha ricevuto il compito di ristrutturare e potenziare l'offerta sanitaria irachena, tramite strutture ed istituzioni operative.

In questa fase è particolarmente rilevante assicurare il coordinamento sul lato italiano, integrando stabilmente la attività della Fondazione IME con le Istituzioni nazionali preposte, sia sul versante internazionale sia sul versante della rete italiana, per creare in termini metodologici e operativi il "Sistema Italia" in Iraq.

L'intervento dovrà essere pianificato in maniera da concentrare auspicabilmente la fase iniziale su un primo "Hub", individuato in concerto, per poi sviluppare con un modello di rete le azioni successive, su altri centri iracheni

Presso il centro principale (Hub) individuato dovrà inoltre esser collocata una dotazione infrastrutturale, che consenta il collegamento in rete tecnologica e organizzativa, sia con gli altri centri iracheni sia con i centri di eccellenza italiani.

Una volta attivato il centro principale come Hub della rete, occorrerà definire una seconda fase di potenziamento e integrazione su rete dei vari Spoke, a seconda della specialità e della affidabilità della struttura.

Tutti gli ospedali interessati e idonei a partecipare a tale intervento di aiuto potranno avere accessi per i pazienti ematologici, per il trattamento palliativo, per la tipizzazione di trapianto, per il follow-up post trattamento e/o post trapianto.

Azioni di progettazione e pianificazione in capo a IME

Gli interventi individuati potranno avvenire solo dopo il potenziamento dell'Hub e solo in presenza di una infrastruttura di interconnessione, ovvero potranno avvenire anche in parallelo, ma a fronte della certezza delle seguenti condizioni:

- reale disponibilità da parte irachena alla rapida integrazione professionale e organizzativa;
- impegno congiunto alla integrazione di risorse finanziarie adeguate, per un intervento più ampio;
- risorse umane e professionali in quantità sufficiente a coprire la pluralità degli interventi;
- contesto ambientale di "sicurezza relativa", adeguato alla permanenza e agli spostamenti del personale sanitario.

A fronte di dette condizioni sarà possibile un Piano di Fattibilità articolato in:

- Struttura – allestimento o ristrutturazioni spazi sanitari e di servizio, impiantistica, definizione dei percorsi, logistica di funzionamento;
- Infrastruttura – definizione delle tecnologie biomedicali; rete di interconnessione dati/immagini, con interfacciamento a sistemi esistenti o da allestire; sistemi di telecomunicazioni; eventuale sistema satellitare per tele-medicina e *second opinion*;
- Organizzazione – definizione delle attività sanitarie da attivare; definizione dei percorsi di cura integrati tra gli ospedali oggetto dell'intervento italiano; training di personale medico, infermieristico e tecnico da realizzarsi in loco o con brevi trasferimenti in centri di eccellenza italiani; trasferimento di know-how e skill professionali a personale iracheno.

Area israelo-palestinese

Per quanto riguarda l'area israelo-palestinese, il gruppo professionale della Fondazione IME si è mosso essenzialmente in due direzioni:

da un lato, sono state condotte una serie di missioni nei Territori palestinesi, organizzando il trasferimento in Italia di bambini talassemici per sottoporli a trapianto di midollo osseo. Dette missioni si sono svolte con la collaborazione dell'Ambasciata italiana a Tel Aviv, del Consolato Generale d'Italia a Gerusalemme, della Cooperazione italiana a Gerusalemme e di una NGO palestinese (Palestine Avenir Foundation- Direttore Evangelia Kaffe-Alawneh) molto radicata sia nei Territori che nella striscia di Gaza;

dall'altro lato, è stato sottoscritto un accordo con l'Ospedale israeliano di Haifa per la cura in loco dei palestinesi e il follow up post-trapianto.

Lo sviluppo del Progetto è ora vincolato al perfezionamento di un accordo istituzionale con il Ministero della Sanità dell'Autorità Nazionale Palestinese (ANP). La parallela disponibilità dei due accordi bilaterali,

confermati dai rispettivi livelli governativi, sostanza di fatto l'assetto trilaterale dell'impegno italiano, garantendo stabilità e sicurezza al prosieguo dell'iniziativa, anche nel difficile contesto attuale.

Ipotizzando per l'area palestinese una modalità di intervento simile a quella più sopra descritta per l'Iraq, è possibile indicare le linee di attività su cui muoversi :

1. un percorso per l'attività di *primary health care*, di selezione e di follow up da concentrare in un Ospedale palestinese nella Cisgiordania (e.g. Ramallah);
2. un percorso di alta specialità per il trapianto di midollo osseo, da eseguire presso il Rambam Medical Center di Haifa (Hub) sotto la direzione clinico scientifica di IME

L'Ospedale di Ramallah potrebbe costituire il nodo principale, nei Territori Palestinesi, di una rete che coinvolga altri centri sanitari nell'area e che faccia poi riferimento all'Ospedale israeliano di Haifa per le terapie di alta complessità e per il trapianto di midollo osseo.

Anche in questo caso il programma di investimenti di IME deve prevedere interventi in materia di struttura, infrastruttura ed organizzazione, per portare alla realizzazione a regime di una rete di centri da co-gestire e quindi affidare in toto al *partner*.

Progetto su programmazione/gestione/controllo per attività

Titolo Progetto - *Sviluppo di tecniche e strumenti di gestione per attività (Activity based Management) in una organizzazione internazionale dinamica e con output caratterizzati da elevati contenuti professionali.*

Responsabilità – Dott. Davide Gallegati.

Ambiti di sperimentazione – interno ed esterno.

Razionale - Il Progetto in esame muove da alcune considerazioni ed esigenze particolarmente sentite nell'ambito delle organizzazioni del settore pubblico e non profit, in particolare a carattere sanitario, ma non solo.

L'attivazione di strumenti aziendali di gestione ha posto il *focus*, nella maggior parte dei casi, sui centri produttivi "finali", ovvero su centri intermedi produttori di prestazioni valorizzabili mediante tariffe o simili, in ragione del fatto che il loro output sia misurato e misurabile (es. DRG e tariffe prestazioni, in sanità).

L'evoluzione verso un *management* orientato ai processi impone una analisi trasversale, che includa sempre di più l'area di supporto in senso lato (cosiddetta *overhead costs*). A tale scopo, occorre potere disporre di sistemi di analisi e programmazione evoluti: ciò è ancora più vero nel caso di organizzazioni, come la Fondazione IME, dove la modalità gestionale/tecnologica ed organizzativa costituisce un elemento essenziale della capacità di erogare, in maniera efficace ed efficiente, i servizi e i "prodotti" necessari per il raggiungimento della *mission* dell'Organizzazione stessa, e dove risulta determinante l'allineamento dei

comportamenti professionali, secondo la differenziazione di ruolo, l'unitarietà di appartenenza e l'adesione alla cultura di interscambio.

Pertanto, da ciò deriva l'esigenza che, anche in queste aree dell'organizzazione, si affermi la cultura:

- della gestione per attività, processi e progetti;
- della produzione legata ad obiettivi da raggiungere
- dell'orientamento al "cliente interno/esterno"
- della valutazione permanente attraverso un sistema di indicatori misurabili e misurati.

Obiettivi - Gli obiettivi di questa linea di ricerca sono così sintetizzabili:

- progettare e sperimentare strumenti operativi di analisi delle attività (Activity based Management), tali da:
 - definire e classificare le attività dei professionisti, sui processi (produttivi *lato sensu*) specifici;
 - definire e "misurare" gli output delle attività, dei processi e dei progetti così definiti;
 - allocare le risorse sulle attività e sugli output, determinandone il "peso" e il costo;
- progettare strumenti di Activity based Budgeting per una programmazione focalizzata su:
 - output;
 - attività;
 - organizzazione;
 - risorse;
- progettare modalità, anche informatiche, di reporting, rendicontazione e monitoraggio, relativi agli output, alle attività e alle risorse utilizzate.

Fasi del progetto - Le macrofasi del Progetto prevedono in primo luogo la progettazione e la costruzione degli strumenti di analisi.

In dettaglio si possono elencare:

- la definizione della mappa delle attività;
- il nomenclatore dei processi e delle attività;
- la costruzione delle matrici di attività/responsabilità;
- la individuazione delle misure e degli indicatori per ciascun progetto/processo/attività;
- l'allocazione delle risorse sulle attività e la determinazione del costo delle attività individuate (*activity cost pool*).

In seguito, si prevede la sperimentazione dell'utilizzo degli strumenti progettati, nelle diverse fasi della gestione, ed esemplificativamente:

- nel processo annuale di budgeting;

- come modalità di programmazione e rendicontazione, nei confronti dei soggetti istituzionali interni ed esterni (Collegio dei revisori, Soci Fondatori, Ministero della Salute, etc.);
- come strumento per l’Auditing organizzativo, sul grado di avanzamento delle attività e degli obiettivi;
- come strumento per il reporting (su output, attività, costi) nei confronti del Commissario e del Direttore Generale;
- come strumento prospettico per la verifica e la valutazione;
- quale strumento/modello replicabile per la progettazione organizzativa e la valorizzazione economica su sistemi e ambiti istituzionali, di livello regionale, nazionale e internazionale.

Stato di avanzamento – sono stati definiti ed elaborati gli strumenti di programmazione e controllo per attività (nomenclatore dei processi e attività, schede e matrici di attività, allocazione delle risorse e dei professionisti sulle attività, costing dei processi, modello di reporting, etc.). Gli strumenti sono stati utilizzati e sperimentati nel corso del budgeting 2004 e ai fini di rendicontazione e valorizzazione economica di attività, progetti e processi.

Cura e Assistenza

Risultati

A dicembre 2004 sono stati realizzati n. 47 casi di TMO nelle emoglobinopatie e n. 5 casi di malattie ematiche, di cui 2 TMO, per un totale complessivo di 52 prestazioni erogate, ovvero in corso di conclusione del percorso di cura.

Le prestazioni erogate sono state eseguite in collaborazione con strutture convenzionate con la Fondazione IME e direttamente presso il Centro provvisorio IME per le Emoglobinopatie di Roma.

Nel seguito si riporta l’analisi dettagliata dell’attività svolta per “nodo” di erogazione.

“Nodo” di Rete di Pesaro

Stante l’assenza di un centro a Roma dove allocare da subito l’attività di IME, con lettera del 23 aprile 2003, prot. n. GS/DN/260/2003, il Ministro della Salute ha comunicato al Presidente della Regione Marche di aver dato mandato al Commissario della Fondazione IME, di sottoscrivere un accordo con la Regione medesima, al fine di riattivare il processo di cura per i bambini talassemici, in particolare provenienti dal territorio palestinese (rispetto di accordi già esistenti), così come previsto dall’articolo 2 comma 2.2 dello Statuto.

A seguito di più incontri tra le delegazioni tecniche della Regione Marche e della Fondazione IME, in data 27 maggio 2003, si è giunti alla firma dell'Accordo Preliminare, che rimandava gli aspetti esecutivi a una Convenzione da stipularsi tra Fondazione IME medesima e Azienda Ospedaliera "Ospedale San Salvatore" di Pesaro: le parti sono giunte alla sottoscrizione in data 13 giugno 2003.

Tale Convenzione prevedeva l'erogazione, da parte dell'Azienda Ospedaliera "Ospedale San Salvatore", in favore della Fondazione IME, di prestazioni inerenti il trapianto di midollo osseo, per un volume massimo di casi pari a 50 pazienti, nel periodo 13/06/2003–31/12/2004, ponendo a carico IME il pagamento di tariffe DRG predefinite (tipologia contrattuale: committenza).

In ragione della accelerazione resasi necessaria di trasferimento su Roma dell'attività di IME inerente le emoglobinopatie – e anche a causa dell'incompatibilità di contesto politico/istituzionale, per la presenza su Pesaro di un "nodo" della Fondazione, con ricadute evidenti sul rispetto della Convenzione da parte dell'Azienda Ospedaliera "Ospedale San Salvatore" – a novembre 2003 si è proceduto al recesso anticipato unilaterale, con preavviso di 90 giorni, entro cui concludere i percorsi di cura in essere.

Pertanto, le prestazioni di cura effettivamente erogate a favore di pazienti pediatriche IME, presso Ospedale di Pesaro, sono state:

- n. 10 trapianti di midollo osseo (percorso clinico assistenziale completo: fase di candidatura al trapianto; pre-trapianto in regime ambulatoriale e di day hospital; trapianto in regime di degenza; post trapianto, in regime ambulatoriale e di day hospital);
- n. 30 tipizzazioni HLA (fase di candidatura al trapianto), oltre a quelle relative ai trapianti di cui al punto precedente;
- n. 1 pre-trapianto in regime ambulatoriale e di day hospital.

Per quanto attiene l'accoglienza, è stato attivato da IME (coordinato e gestito) un sistema di ospitalità sul territorio, per le famiglie di 14 pazienti, che sono arrivati a Pesaro nei mesi di luglio e agosto 2003. In particolare, sono state definite le modalità di presa in carico delle famiglie ospiti, sono state individuate le abitazioni ed è stato selezionato/reclutato il personale di accompagnamento, che li ha seguiti durante il soggiorno.

Per l'accoglienza delle famiglie, si evidenzia che è stato stipulato un accordo con il Comune di Pesaro, il quale ha fatto fronte a parte del costo previsto, e precisamente ha sostenuto le spese per:

- alcuni alloggi;
- il vitto e l'acquisto di beni primari.

Pertanto, sono rimasti a carico della Fondazione IME i costi di:

- personale;
- trasporto;
- pratiche burocratiche (quali permessi di soggiorno).

Nella settimana dal 1 marzo al 5 marzo 2004 è stata chiusa - e rendicontata al Comune di Pesaro, per quanto di competenza - l'attività di Accoglienza.

“Nodo” di Haifa

A giugno 2003 è stato sottoscritto un accordo con l’Ospedale israeliano di Haifa, Rambam Medical Center (Direttore Moshe Revach), per la cura in loco dei palestinesi e il follow up a distanza. L’Accordo è stato controfirmato dal Ministro della Salute Prof. Sirchia, nel corso di una visita di Stato in Israele, nel luglio 2003.

Sulla base di quanto previsto dalla collaborazione fra le parti, per quanto attiene le attività di cura, le prestazioni erogate a favore di pazienti pediatrici IME, presso l’Ospedale di Haifa, sono state:

- n. 1 trapianti di midollo osseo;
- n. 16 follow-up later, per lo più riferiti a pazienti pediatrici rientrati in Palestina il 19 marzo 2004.

Per l’accoglienza, la Fondazione IME ha definito una collaborazione con la *Palestine Avenir Foundation*. Tale Fondazione si occupa dell’accoglienza e del trasporto di bambini palestinesi in territorio israeliano, al fine di permettere l’attività di follow-up presso il Rambam Medical Center, mediante cui l’IME garantisce la continuità assistenziale in loco, ai pazienti trapiantati in Italia.

Centro provvisorio IME per le Emoglobinopatie di Roma

A seguito del recesso anticipato con l’Azienda Ospedaliera di Pesaro, in data 28 ottobre 2003 è stata sottoscritta la Convenzione con l’Azienda Ospedaliera “San Camillo-Forlanini” di Roma per collocare in via provvisoria presso il Padiglione Marchiafava il Centro IME per le Emoglobinopatie di Roma.

In data 1 marzo 2004, 4 dei pazienti pediatrici e rispettive famiglie sono stati trasferiti da Pesaro a Roma, per iniziare e/o continuare il percorso clinico assistenziale. Dello stesso trasferimento, sostenuto logisticamente dalla CRI - con la quale è stata sottoscritta una convenzione in data 17/12/2003 - hanno usufruito i bambini palestinesi e loro famiglie, rientrati il 19 marzo 2004.

Nei mesi successivi, sono giunti a Roma ulteriori pazienti con le rispettive famiglie, usufruendo dei trasferimenti organizzati dalla CRI (Iraq) ovvero a loro spese.

L’attività presso il Centro Provvisorio IME per le Emoglobinopatie di Roma è iniziata l’8 marzo 2004. La sua operatività è stata fortemente condizionata da eventi esterni: inizialmente sono stati consegnati i soli locali adibiti a DH ed Ambulatori, con ritardo rispetto ai termini della Convenzione; il reparto e le camere sterili sono state consegnate il giorno 2 luglio 2004; il Laboratorio di immunogenetica e biologia dei trapianti non è stato reso disponibile.

Secondo quanto è stato possibile realizzare, al 31 dicembre 2004 si registrano le seguenti prestazioni di cura:

- n. 18 pre-trapianto in corso;
- n. 11 TMO eseguiti;
- n. 29 follow-up eseguiti.

Per quanto riguarda l'accoglienza su Roma, è stata affidata alla ONLUS Oasi dell'Accoglienza, la gestione di vitto, alloggio e beni di prima necessità, facendosi carico direttamente IME dei viaggi e delle pratiche burocratiche, e avvalendosi della Croce Rossa Italiana per alcuni trasferimenti cittadini e/o nazionali e per l'attività di mediazione culturale.

“Nodo” di Rete di Milano

Con l'obiettivo di sviluppare il progetto di rete nazionale, per Cura, Ricerca e Formazione, in data 28 luglio 2004 è stata siglata la Convenzione con l'IRCCS Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano.

La Convenzione prevede 45 TMO in pazienti affetti da Talassemia, da eseguire in due anni dalla data di sottoscrizione della stessa, con il pagamento delle prestazioni a carico IME, secondo quanto previsto dalle tariffe DRG della Regione Lombardia, e la disponibilità dell'Ospedale San Raffaele per la cura di pazienti IME affetti da altre emopatie, sotto la supervisione scientifica del Prof. Mandelli.

A dicembre 2004 si rilevano due pazienti talassemici provenienti dall'Egitto, già programmati.

Come previsto in Convenzione, il servizio accoglienza (alloggio, vitto e trasferimenti interni) viene gestito dal San Raffaele e finanziato dalla Fondazione IME.

“Nodo” di Rete di Firenze

In data 29 settembre 2004 è stata sottoscritta la Convenzione con l'Azienda ospedaliera “Ospedale Pediatrico Meyer” di Firenze, con l'obiettivo di sviluppare in *partnership* Cura e Formazione.

La Convenzione prevede 40 TMO in pazienti affetti da Talassemia, da eseguire in due anni dalla data di sottoscrizione della stessa, con il pagamento delle prestazioni a carico IME, secondo quanto previsto dalle tariffe DRG della Regione Toscana per i protocolli 6 e 26 e secondo la contabilizzazione dei costi diretti standard per il protocollo 30. Inoltre, è prevista la disponibilità dell'Ospedale Pediatrico Meyer per la cura di pazienti pediatrici IME affetti da altre emopatie, sotto la supervisione scientifica del Prof. Mandelli.

A dicembre 2004 sono stati effettuati 2 TMO (protocollo 30) e sono in fase di avvio n. 4 percorsi di cura di pazienti talassemici.

Come previsto in Convenzione, il servizio accoglienza (alloggio, vitto e trasferimenti interni) viene gestito dal Meyer e finanziato dalla Fondazione IME.

“Nodo” di rete di Genova

In data 20 dicembre 2004 è stata siglata la Convenzione con la Fondazione Gaslini di Genova, riguardante l'effettuazione di attività in *partnership*, relativamente alle aree di risultato tipiche di IME, in particolare Cura e Formazione.

Risultano significativamente rilevanti le possibili sinergie riguardanti le attività internazionali della Fondazione Gaslini, con riferimento particolare alla Fondazione “Istituto Mediterraneo per l’Infanzia” (Medchild Institute), che nasce per promuovere in tutto il Mediterraneo lo sviluppo e la tutela dei diritti dell’infanzia e assicurare il monitoraggio della loro effettiva applicazione.

In particolare, la Convenzione dà atto dell’interesse:

- da parte della Fondazione Gaslini, ad avanzare la propria candidatura quale Partecipante Istituzionale di IME;
- da parte di IME, ad avanzare la propria candidatura quale Membro Fondatore di MedChild.

Nella richiamata Convenzione si dichiara inoltre la disponibilità dell’Ospedale Gaslini per la cura di pazienti pediatrici affetti da emopatie, provenienti dai Paesi del Medio Oriente e Mediterraneo, con cui IME ha stipulato accordi, ovvero sulla base di programmi/progetti condotti sinergicamente dalle parti con Paesi esteri.

Settore Malattie Ematiche

Il Commissario della Fondazione IME e il Direttore clinico-scientifico per le malattie ematiche, Prof. Franco Mandelli - dopo lungo periodo di verifica - a luglio 2004, hanno condiviso l’impossibilità di attivare il Centro provvisorio IME per le Malattie Ematiche, presso l’Ospedale George Eastman, così come da programmazione iniziale 2003.

A seguito di tale presa d’atto congiunta, si è ri-orientata l’attività di IME per la cura di pazienti affetti da malattie ematiche “in rete”, sotto la diretta supervisione del Direttore clinico-scientifico di IME per le malattie ematiche. In tale direzione, il Prof. Mandelli ha già verificato la disponibilità di partecipazione delle Ematologie romane, e in particolare del Policlinico Universitario Umberto I e del Policlinico Universitario “Tor Vergata”.

Per attivare l’attività di cura, si è fatto riferimento al Dipartimento di Ematologia dell’Università “La Sapienza”, con la quale IME ha sottoscritto la Convenzione in data 20 maggio 2004 (entro gennaio 2005 sarà sottoscritta la Convenzioni con il Policlinico Universitario Umberto I per 13 posti letto concessi in utilizzo a IME e riservati all’attività “cura di alta specializzazione delle malattie ematiche”).

Alla luce degli accordi in essere tra MAE, CRI e IME, il Prof. Mandelli ha arruolato:

- il 26 luglio 2004, n. 3 pazienti pediatrici iracheni inseriti nel programma MEDEVAC;
- a dicembre 2004, un paziente pediatrico proveniente dalla Striscia di Gaza e un paziente adulto proveniente dal Bahrein.

I bambini presenti a Roma da agosto 2004 sono stati indirizzati verso il Dipartimento di Ematologia del Policlinico Universitario Umberto I. Le prestazioni sanitarie, effettuate sotto la supervisione del Prof. Mandelli, sono interamente a carico IME, che rimborsa a consuntivo il valore del DRG prodotto. Il trasferimento dei pazienti IME a Roma è stato organizzato e sostenuto dalla CRI.

A dicembre 2004, è stata ricoverata come paziente IME presso il Dipartimento di Ematologia del Policlinico Universitario Umberto I una piccola paziente leucemica proveniente dalla striscia di Gaza, giunta in Italia

accompagnata dai genitori, con il volo di rientro del Ministro degli Affari Esteri, in missione ufficiale in Israele e Palestina.

Per quanto riguarda l'accoglienza, si è affidata la gestione all'AIL di Roma, a cui IME rimborsa le spese sostenute a fronte di rendicontazione analitica.

Formazione

Gli Obiettivi dell'Area di Risultato "*Formazione*" sono:

1. organizzazione di seminari, convegni e *workshop*;
2. formazione *on the job* di équipe multiprofessionali, provenienti da Paesi *partner*, presso il Centro IME per le Emoglobinopatie di Roma.

A seguito della attivazione della Rete nazionale (Milano, Firenze, Genova), si è posto un ulteriore obiettivo di estrema rilevanza, ossia:

3. trasferire *practice* clinica di Alta Specializzazione presso i Centri convenzionati con IME.

Per quanto riguarda il primo punto, nel periodo oggetto della presente relazione è stato organizzato e tenuto il Corso "*Biologia e clinica del trapianto di midollo osseo*", a Roma in data 29 novembre 2004. Al convegno hanno partecipato, in qualità di relatori, i più autorevoli esperti in materia; il numero totale di partecipanti è stato pari a 60, provenienti dall'intero territorio nazionale.

I professionisti sanitari IME hanno presentato la Relazione Scientifica "*Presenza di chimerismo misto persistente in tre pazienti talassemici dopo 10 anni dal trapianto di midollo osseo*" (M. Andreani, M. Testi, M. Amadei, M. Battarra, G. Lucarelli) in occasione dell'XI Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei trapianti, tenutosi a settembre 2004.

Nel mese di dicembre 2004 è stata realizzata la progettazione di due *workshop* con professionisti sanitari egiziani e statunitensi, da tenersi nei primi mesi del 2005.

Nel mese di luglio 2004 è stato organizzato e si è svolto un seminario con il Dott. Mekdad Al Juwarey, Direttore del Dipartimento per la Ricerca scientifica dell'Università di Mosul in Iraq, per un intervento formativo relativamente alle seguenti tematiche:

- approccio ad una progettazione integrata di infrastruttura, database e applicazioni in una rete sanitaria;
- sviluppo di un sistema informatico *web based* per la gestione dei flussi di dati relativi al percorso di cura del paziente;
- integrazione delle immagini digitali relative all'iconografia del paziente su applicazioni di informatica clinica;
- utilizzo di sistemi di telecomunicazioni a larga banda in attività internazionali di telemedicina.

Per quanto concerne l'obiettivo della formazione *on the job*, per le équipes provenienti dai Paesi partner, ad oggi, non è stato possibile avviare tale attività presso il Centro provvisorio IME di Roma, in ragione del ritardo nell'impiantare la capacità di cura del Centro stesso (azione inevitabilmente propedeutica), e di conseguenza, in ragione della indeterminatezza nella programmazione di cura e contestuale formazione, a cui ci si è dovuti attenere in sede accordi con i Paesi partner.

Sono state tuttavia realizzate attività formative in loco, nell'ambito di missioni internazionali presso Paesi partner, ovvero Paesi da parte dei quali è stata avanzata richiesta specifica a IME. Ciascuno degli interventi formativi realizzati e di seguito descritti è stato strutturato secondo una metodologia che prevede una previa analisi socio-culturale, logistica, strutturale e organizzativa dei servizi sanitari specifici, per le patologie di interesse IME, allo scopo di identificare fabbisogni e modalità di intervento. Gli interventi formativi sono conseguentemente progettati *ad hoc* per ciascuna équipe/Paese, in relazione alle valutazioni svolte e agli obiettivi posti.

Egitto – 10/17 aprile 2004

A seguito di specifica richiesta da parte dell'Università del Cairo (Dipartimento Pediatrico), è stata organizzata una missione di due medici IME esperti in trapianti, al fine di formare équipes professionali destinate ad operare nel Centro Trapianti di Midollo Osseo, che dovrà essere realizzato.

Obiettivo specifico dell'intervento è stato quello di fornire ai professionisti del Paese partner gli strumenti necessari alla definizione dei percorsi terapeutici e assistenziali, in una struttura sanitaria destinata all'attività di trapianto.

Nello specifico sono stati realizzati diversi seminari, riguardanti in particolare:

- modalità di analisi e revisione dei percorsi effettivi e delle modalità operative in uso nel Dipartimento;
- HCV-RNA positività: fattibilità e rischio trapiantologico, utilità della terapia pre-TMO;
- ferrochelazione sottocute e orale, sperimentazione di nuovi farmaci;
- comparazione tra costi del trapianto e della terapia convenzionale;
- epidemiologia in Egitto;
- candidatura di pazienti e donatori;
- percorso clinico e diagnostico del paziente, necessità di eseguire la biopsia epatica pre-TMO, tipologie di indagine indispensabili o opzionali;
- valutazione infettivologica pre, durante e post TMO, adeguata profilassi e terapia antimicrobica;
- protocolli di condizionamento, percorso terapeutico del paziente;
- consenso informato e modalità di comunicazione con la famiglia;
- fabbisogno di tecnologia di laboratorio;
- aspetti igienici, aspetti trasfusionali.

Gli interventi formativi hanno interessato complessivamente n. 30 professionisti sanitari egiziani.

Maldives - settembre 2004

In seguito a precisa richiesta del Governo della Repubblica delle Maldive è stata organizzata la missione in loco di un medico trapiantologo e di un biologo IME, al fine di supportare il Paese al raggiungimento di obiettivi di interesse nazionale, quali:

- tipizzazione di tutte le famiglie dei pazienti registrati, entro la fine del 2005;
- partecipazione a progetti di trapianto da donatore alternativo per pazienti selezionati (donatore aploidentico, donatore non correlato, cordone ombelicale);
- formazione di un registro locale per donatori non correlati;
- approfondimento delle mutazioni genetiche della talassemia e degli alleli HLA nell'area di riferimento (Sud Est Asiatico).

Nell'ambito della missione internazionale, effettuata dai professionisti sanitari IME, una équipe composta da biologi, medici e infermieri ha partecipato a sessioni di formazione, nell'arco temporale di una settimana, per la definizione condivisa di linee guida e del percorso di riferimento del paziente talassemico.

In particolare, sono stati realizzati n. 4 seminari, riguardanti in particolare:

Criteri di classificazione dei pazienti

- Caratterizzazione dei carrier
- Analisi di sopravvivenza in base a diverse variabili, geografiche ed epidemiologiche;

Tipizzazione HLA

- Identificazione dei pazienti che hanno un donatore compatibile
- Studio della genetica del sistema maggiore di istocompatibilità
- Costituzione di un registro autoctono di potenziali donatori non correlati

Terapia convenzionale

- Trasfusioni/reperimento sangue
- Chelazione/fiale di desferal
- Monitoraggio delle complicazioni

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

- Identificazione dei pazienti candidabili, in base a compatibilità HLA e condizioni cliniche adeguate

È inoltre da segnalare l'attività continuativa svolta dalla équipe del Direttore Scientifico Prof. Mandelli di trasferimento e condivisione di protocolli clinici con l'Ospedale Pediatrico di Bagdad.

Per quanto riguarda l'obiettivo del trasferimento di *practice* clinica di Alta Specializzazione presso i Centri convenzionati con IME, si registrano:

- n. 3 interventi presso l'Ospedale Meyer di Firenze (Formatore e *Case Manager* IME Dott. Pietro Sodani)
- n. 2 interventi preparatori-informativi presso l'Ospedale San Raffaele di Milano (confronto di merito clinico-scientifico tra le équipe professionali delle parti).

Relazioni internazionali

Risultati

Il quadro generale delle attività programmate e in corso di attivazione, trova esplicito riferimento nel “*Progetto EMO-MED – Programma operativo per l’avvio delle attività internazionali dell’Istituto Mediterraneo di Ematologia*”, promosso dal Ministero della Salute e dal Ministero degli Affari Esteri.

L’attività internazionale di IME è orientata essenzialmente alla ratifica di accordi formali con i Paesi potenziali partner, nella veste di “*Memorandum of Understanding*”, definendo in particolare il contenuto di azioni e interscambi da realizzare, con l’obiettivo generale di creare una rete sanitaria internazionale, entro cui agire il trasferimento/aggiornamento continuo di know-how clinico, scientifico, tecnologico e organizzativo.

L’operatività di IME è avvenuta in stretta collaborazione con il Ministero della Salute – Ufficio Rapporti Internazionali – e con il Ministero degli Affari Esteri – Direzione Generale Mediterraneo e Medioriente. Il Progetto Internazionale di IME è stato ufficialmente presentato alla Conferenza degli Ambasciatori italiani all’estero, presso la Farnesina, il 30 luglio 2004.

Tutte le missioni IME all’estero sono quindi state oggetto di preventiva e formale comunicazione al Ministero della Salute e MAE, con indicazione dei partecipanti, della durata, dei referenti stranieri e degli obiettivi. Gli uffici della Direzione Generale Mediterraneo e Medio Oriente del MAE hanno provveduto, di volta in volta, ad informare le rappresentanze diplomatiche italiane in loco. Al termine di ciascuna missione, gli stessi uffici del Ministero della Salute e del MAE hanno ricevuto dettagliato reporting di viaggio (contatti intercorsi e obiettivi conseguiti).

Nel periodo di riferimento della presente Relazione, la Fondazione IME ha stipulato accordi e convenzioni con istituzioni sanitarie italiane e straniere, nonché con le rappresentanze governative dei Paesi partner del Progetto Internazionale, creando così, di fatto, un sistema di relazioni istituzionali e clinico-scientifiche, che costituisce il fondamento per lo sviluppo della rete nazionale e internazionale. Gli accordi/convenzioni con Centri di Eccellenza Nazionali consentono a IME di dimensionare la sua offerta, a un livello di fase accettabile, e gli accordi istituzionali di ambito internazionale consentono di pianificare la domanda, entro le possibilità di capacità produttiva esprimibile dal “sistema IME”, nel rispetto dei vincoli normativi esistenti e della compatibilità economica.

Nel seguito si riportano il dettaglio analitico della attività internazionali di IME, articolate per paese e per azioni condotte, ovvero pianificate, e una tavola riepilogativa, nella quale è schematizzato l’intero sistema di relazioni internazionali di IME.

EGITTO

Il Prof. Lucarelli intrattiene da molti anni rapporti clinico-scientifici con l'Università del Cairo, per la cura di pazienti e il training di personale sanitario.

Assieme all'attuale Commissario di IME, sono state compiute numerose missioni (la prima è avvenuta nell'anno 2001): in una di queste occasioni, era stato firmato un accordo con il Ministero della Sanità e con il Ministero della Ricerca Scientifica egiziani, per sviluppare le attività del Progetto Internazionale Talassemia. I contatti sono ripresi nell'ultimo periodo, con la missione governativa dell'aprile 2004, guidata dal Vice-Ministro Baldassarri, alla quale hanno partecipato il Commissario di IME ed il Direttore Scientifico Prof. Lucarelli.

La missione in parola è stata una importante occasione per riavviare i rapporti con l'Ospedale Universitario del Cairo, incontrando il Rettore dell'Università, il Direttore del Dipartimento di Pediatria e il Direttore della Unità di onco-ematologia pediatrica: sono stati discussi gli aspetti operativi della collaborazione, assieme ad una prima bozza di *Memorandum of Understanding*, condiviso con la controparte egiziana.

L'accordo generale raggiunto prevede l'attivazione in tempi brevi di un centro trapianti di midollo osseo nella talassemia presso l'Ospedale Universitario del Cairo, a partire da alcune strutture già esistenti e da organizzare con il supporto di un gruppo multiprofessionale della Fondazione IME.

Si è infine svolto l'incontro con il Ministro della Ricerca Scientifica, il quale ha confermato l'interesse egiziano a sottoscrivere un accordo bilaterale in materia sanitaria, nel cui quadro verrà collocata l'iniziativa del Progetto Internazionale della Fondazione IME.

A tale missione hanno fatto seguito altri due viaggi: il primo del Direttore Scientifico di IME, Prof. Lucarelli, per approfondire le modalità della collaborazione sanitaria; il secondo di un gruppo di medici ematologi di IME, che hanno condotto una analisi dettagliata della situazione clinico-assistenziale, relativa alle attività di cura della talassemia presso l'Ospedale del Cairo.

Le precedenti fasi di definizione degli accordi si sono concretizzate in occasione della visita di Stato del Ministro Sirchia in Egitto (settembre 2004), alla quale hanno partecipato anche il Commissario IME e i Direttori Scientifici, Prof. Lucarelli e Prof. Mandelli. Nel corso di detta visita sono stati formalizzati:

- l'Accordo bilaterale Italia-Egitto in materia sanitaria, sottoscritto dai due Ministri della Sanità;
- il *Memorandum of Understanding* tra Fondazione IME e Cairo Medical University, per avviare le iniziative di progetto, già concordate nelle precedenti missioni, e per intraprendere le specifiche attività di cura, formazione e trasferimento di know-how.

Dal punto di vista della cura, è imminente il trasferimento in Italia del primo gruppo di pazienti talassemici egiziani, che verranno trapiantati presso "centri" IME, mentre sono in corso di definizione operativa le attività di cooperazione con le Istituzioni sanitarie egiziane, sia per la parte delle emoglobinopatie sia per quella delle malattie ematiche.

TURCHIA

Il collegamento con l'Università di Smirne nasce dalla lunga collaborazione con l'équipe del Prof. Lucarelli da parte di una ematologa turca, che è recentemente rientrata in patria per un incarico presso la predetta Università. L'IME l'ha delegata a sviluppare una proposta di collaborazione tra la Fondazione e l'Università, per poter inserire Smirne come nodo della rete internazionale.

La proposta è stata entusiasticamente accettata dai massimi esponenti dell'Università e delle strutture sanitarie locali, ed è in corso di pianificazione una missione di IME in loco, per definire un *Memorandum of Understanding* sulle azioni da condurre congiuntamente.

Il Rettore dell'Università di Smirne, assieme al presidente della maggiore fondazione per il sostegno e la cura dei malati onco-ematologici, hanno formalmente invitato i vertici della Fondazione IME a una seminario di presentazione delle tecniche di trapianto di midollo osseo e a discutere, ovvero sottoscrivere, con l'occasione il *Memorandum of Understanding* sulle possibili azioni di collaborazione clinico-scientifica.

AREA ISRAELO-PALESTINESE

Per quanto riguarda l'area israelo-palestinese, le azioni di Progetto si sono mosse in due direzioni:

- da un lato, sono state condotte una serie di missioni nei Territori palestinesi, organizzando il trasferimento in Italia di bambini talassemici, per sottoporli a trapianto di midollo osseo;
- dall'altro lato, è stato sottoscritto un accordo con l'Ospedale israeliano di Haifa Rambam Medical Center per la cura in loco dei palestinesi e il follow up a distanza post-trapianto. L'accordo è stato controfirmato dal Ministro Sirchia, nel corso di una visita di Stato in Israele, nel luglio 2003. La collaborazione con gli israeliani ha favorito, in maniera determinante, l'organizzazione logistica e la sicurezza delle missioni IME nei Territori.

Nell'ultimo periodo sono state condotte altre tre missioni in Palestina:

- la prima nella seconda metà del mese di marzo 2004, al seguito del Vice-Ministro Baldassarri, per il rimpatrio di un gruppo di bambini talassemici palestinesi curati in Italia da IME e per una serie di incontri operativi con i partner sanitari israeliani e palestinesi;
- la seconda alla fine di aprile 2004, in occasione di un significativo evento di rappresentanza come la Maratona per la Pace da Gerusalemme a Betlemme, che ha visto l'ulteriore diffusione in sede istituzionale del Progetto Internazionale della Fondazione IME, anche alla presenza di alti esponenti vaticani, come il cardinale Ruini e il Nunzio Apostolico in Terra Santa, Mons. Sambi;
- la terza alla fine di luglio 2004, per concretizzare e sottoscrivere una intesa operativa con la principale ONG palestinese "*Palestine Avenir Foundation*", che si occupa della cura e dell'assistenza dei talassemici palestinesi, e per perfezionare in via definitiva gli aspetti tecnico-economici dell'Accordo del luglio 2003 con l'Ospedale israeliano Rambam di Haifa.

È imminente la controfirma dell'accordo tra IME e Palestine Avenir Foundation con il Ministero della Sanità dell'Autorità Nazionale Palestinese (ANP).

La parallela disponibilità dei due accordi bilaterali - confermati dai rispettivi livelli governativi - sostanza di fatto l'assetto trilaterale dell'impegno italiano, garantendo stabilità e sicurezza al prosieguo dell'iniziativa, anche nel difficile contesto attuale.

Anche in questo caso sono stati concordati i possibili volumi di attività che saranno condotti in parte da IME in Italia, in parte direttamente in loco da parte dell'Ospedale israeliano di Haifa.

IRAQ

L'équipe del Prof. Lucarelli è stata in contatto per molti anni con l'Ospedale dei Bambini di Bagdad, trapiantando numerosi pazienti e ospitando a Pesaro medici iracheni, con finalità formative e di specializzazione.

In occasione del conflitto in corso, sono state aggregate intorno al MAE (DGMM e DGCS) e alla CRI le istituzioni sanitarie italiane disponibili a collaborare all'intervento di aiuto, tra le quali è stata esplicitamente indicata dal MAE la Fondazione IME.

Dopo la prima missione in Iraq, nell'ottobre 2003, in collaborazione con la CRI, sono stati trasferiti in Italia alcuni bambini talassemici iracheni, che sono stati presi in cura dalle strutture sanitarie di IME nella Capitale.

Analogha missione ha consentito nel luglio 2004, il trasferimento a Roma di un gruppo di bambini leucemici affidati alle cure del gruppo professionale che fa capo al Prof. Mandelli.

Dal punto di vista operativo, oltre ai contatti in corso con il dipartimento di Ematologia del Medical City Center di Bagdad, è da segnalare una richiesta di aiuto da parte dell'Università di Mosul, nel nord dell'Iraq, che si è rivolta direttamente ad IME per ottenere supporto alla creazione di un centro trapianti di midollo osseo in quell'area.

Anche a fronte di questi ultimi sviluppi, il Ministero degli Affari Esteri ha chiesto espressamente ad IME di presentare un progetto di intervento complessivo in Iraq, per le emoglobinopatie e le malattie ematiche.

Nello scorso mese di agosto 2004, IME ha provveduto alla redazione analitica di detto progetto, che prevede una serie di attività di cura, formazione e trasferimento di know-how e prevede il concorso finanziario:

- di IME per l'attività di cura e formazione;
- del Ministero degli Affari Esteri, per la logistica, le missioni ed i supporti di infrastruttura;
- dell'Università di Mosul per lo studio e la progettazione di un centro sanitario IME presso quella università.

Il programma prevede il coinvolgimento di strutture sanitarie anche a Bagdad e nella regione di Nassirya ed è in corso di approvazione e finanziamento da parte della Direzione Generale Mediterraneo Medio Oriente.

IRAN

Il Prof. Lucarelli e il Dott. Gardi si sono recati in missione in Iran più volte in passato, per consolidare i rapporti già esistenti da anni, in particolare con le Università di Babol e di Shiraz.

Nel corso delle missioni sono stati anche organizzati incontri a Teheran, grazie alla collaborazione dell'Ambasciatore Sessa (oggi direttore generale DGMM al MAE), con il livello governativo (Ministero degli Esteri e Ministero della Sanità iraniani) per formalizzare un accordo bilaterale Italia-Iran sugli obiettivi del Progetto.

In Iran l'aspettativa è quella di avviare il programma di cura e formazione, nonché concorrere al potenziamento di un centro trapianti in loco da inserire nella rete IME.

Nel settembre 2004, l'Ambasciata dell'Iran a Roma ha contattato nuovamente la Fondazione IME sollecitando la ripresa delle attività di collaborazione, finalizzate ad accordi sanitari operativi.

Nei confronti dell'Iran va segnalato inoltre il forte interesse da parte di investitori privati internazionali, che operano in questo paese, a sponsorizzare iniziative di cooperazione allo sviluppo, specialmente in ambito sanitario. La Fondazione ha già in corso alcuni importanti contatti che si potranno concretizzare in un gettito di risorse finanziarie a supporto del progetto IME in quel paese.

LIBANO

L'inserimento del Libano tra i Paesi potenziali partner di Progetto è legato all'Accordo bilaterale, in materia sanitaria, sottoscritto nel 1999 con l'Italia.

Durante gli incontri per la sigla di detto Accordo era presente anche il Prof. Lucarelli, che fu indicato espressamente dai rappresentanti libanesi come *contact point* per la cura della talassemia.

Nel corso del 2004, è stata riallacciata la relazione con la Dott.ssa Adlette Inati Khoriat, del Chronic Care Center di Beirut, la quale, a sua volta, ha coinvolto direttamente il Ministero della Sanità libanese.

Nelle giornate del 18-19 giugno si è svolta una missione di IME con il Commissario e il Direttore Scientifico Lucarelli, per la partecipazione a un Convegno internazionale: in tale occasione sono stati effettuati importanti incontri, sia a livello locale sia con altri attori sanitari dell'area mediorientale.

La Fondazione IME ha proposto al Chronic Care Center una possibile bozza di *Memorandum of Understanding*, che è stata generalmente approvata: devono ora essere definite le date per la sottoscrizione tra le parti.

Parallelamente, su iniziativa del Ministero della Salute e del Direttore Scientifico di IME Prof. Mandelli è stato avviato un confronto con alcuni operatori sanitari libanesi, per sviluppare un accordo simile a quello già stabilizzato per le emoglobinopatie. Nel mese di settembre si è svolto un incontro a Roma, presso il Ministero della Salute, alla presenza di rappresentanti della Fondazione IME e di medici libanesi, in particolare del North Public Hospital di Tripoli.

È in corso di elaborazione un accordo quadro che comprenda entrambe le linee di iniziativa della Fondazione IME in Libano (emoglobinopatie e malattie ematiche) da sottoporre alla firma congiunta delle rispettive rappresentanze sanitarie e governative.

MALDIVE

La richiesta di collaborazione per sviluppare un centro di trapianto di midollo osseo nella Repubblica delle Maldive è pervenuta a IME direttamente dalle rappresentanze diplomatiche maldiviane in Italia. Sono già stati realizzati alcuni incontri sul tema e formulate proposte, sia per la modalità di intervento sia per il necessario sostegno finanziario.

Nel settembre 2004, si è svolta una prima missione esplorativa di IME: la delegazione era composta da soli operatori sanitari, che hanno sostenuto numerosi incontri con rappresentanze sanitarie, del mondo dell'associazionismo e delle Istituzioni locali.

Da questa missione è scaturita la possibilità di avviare un progetto di intervento, che verrà completamente autofinanziato dal Governo maldiviano, attraverso attività di fund raising internazionale, basato essenzialmente sul flusso di visitatori turistici. Una prima bozza di *Memorandum* è all'esame delle parti ed è di imminente sottoscrizione.

ALGERIA

Il Commissario IME si era recato ad Algeri nel febbraio 2004, a seguito di una delegazione del Ministero della Salute, guidata dal Ministro Sirchia, per un primo contatto con il Ministero della Sanità algerino.

L'incontro bilaterale Italia-Algeria si è svolto nel contesto della conferenza Euro-Mediterranea di collaborazione nel campo della sanità. In tale occasione, il Ministro Sirchia ha presentato anche l'iniziativa e gli intenti della Fondazione IME, rinviando ad un incontro bilaterale tecnico la stesura del documento che dovrà essere la base dell'accordo bilaterale. La data per la possibile sottoscrizione degli accordi in parola è in corso di condivisione tra i rispettivi Ministeri della salute.

CINA

Alcuni contatti con la Cina erano stati già intrapresi in passato dall'équipe del Prof. Lucarelli, sulla base di specifiche richieste provenienti dalla zona sud orientale del paese, che lamentava una significativa incidenza di malati talassemici.

La recente iniziativa del Ministro Sirchia, con la sottoscrizione a Milano il 9 maggio scorso di un accordo quadro di collaborazione tra istituzioni sanitarie italiane e cinesi, ha consentito ad IME di aprire un canale istituzionale di collaborazione con l'Università di Pechino, sul tema della cura delle malattie ematologiche.

Il primo contatto dovrebbe avvenire attraverso una specifica missione di IME a Pechino.

MAROCCO

Attraverso alcuni contatti internazionali, è stato possibile stabilire una relazione con funzionari del Ministero della Salute del Marocco, che si sono dichiarati formalmente interessati ad un incontro tecnico per verificare le possibili forme di collaborazione.

A questi primi contatti ha fatto seguito una missione IME, nel mese di luglio 2004, per incontrare i rappresentanti dell'Ospedale Universitario IBN-SINA di Rabat, che hanno manifestato un forte interesse per

l'avvio di una collaborazione con IME, sia nel settore specifico delle malattie ematologiche sia su altri temi di carattere sanitario, organizzativo e tecnologico.

Il rappresentante della rete degli Ospedali in Marocco, Prof. Maazouzi, ha rapidamente organizzato un incontro tra la delegazione IME e il Ministro della Sanità marocchina, Prof. Biadi Allah Maa Al Ainain, che ha parimenti espresso l'interesse del suo Governo alla collaborazione.

Va considerato peraltro che nei confronti di questo paese è forte l'attenzione di investitori privati internazionali per sviluppare collaborazioni di tipo pubblico-privato in ambito sanitario.

EMIRATI ARABI UNITI

Una importante richiesta di cura, formazione e training, finalizzato al trasferimento di know-how, si è concretizzata, nel corso del 2004, da parte del Governo degli Emirati Arabi Uniti (EAU).

A seguito di prime richieste di pazienti paganti, provenienti da quel paese e pervenute ad IME attraverso la collaborazione con operatori sanitari da lungo tempo in contatto con il Prof. Lucarelli, l'Ambasciata degli EAU a Roma ha formalmente richiesto alla Fondazione IME:

- di negoziare e organizzare un piano di cura di pazienti talassemici, per volumi dell'ordine di un centinaio di casi/anno;
- di definire congiuntamente un programma di formazione e *training-on-the-job* per operatori sanitari degli Emirati, e di realizzazione in loco di un moderno centro trapianti.

Oltre a questa richiesta ufficiale da parte della Ambasciata EAU a Roma, sono pervenute ad IME ripetute richieste di operatori sanitari privati attivi nello stesso paese, per definire insieme investimenti finalizzati alla costruzione di un centro trapianti privato al servizio dell'intera area del Golfo.

Nel periodo oggetto della presente Relazione è stato individuato e studiato il progetto "*Dubai Health Care City*" come luogo idoneo alla costruzione e allo sviluppo di un centro partner della Fondazione IME.

A tale scopo:

- sono stati stabiliti contatti con le autorità di "*Dubai Health Care City*";
- è stato ottenuto, nell'ambito della più importante Fiera e Conferenza Internazionale per gli Aiuti umanitari del Medio Oriente (DIHAD 2005), uno stand gratuito per la Fondazione IME, quale strumento di presentazione ufficiale alle Autorità del Medio Oriente stesso;
- sono stati fissati incontri, da svolgersi a febbraio 2005, con le autorità governative dei Ministeri di competenza degli Emirati Arabi Uniti, finalizzati alla definizione di partnership istituzionali.

ALTRI PAESI

Tunisia – rapporti con l'Ospedale dei Bambini di Tunisi, già coinvolto in una precedente proposta progettuale, per una rete mediterranea di telemedicina sulla base del programma comunitario EUMEDIS; rapporti storici del Direttore Scientifico Prof. Mandelli.

Siria e Giordania – sono state presentate a IME proposte di operatori sanitari privati, per avviare contatti con le autorità sanitarie locali e per progettare centri di cura in loco.

Romania – la Fondazione IME ha già ricevuto l’invito da parte di alcuni operatori finanziari, che sono interessati a fare investimenti nel paese, in campo sanitario e in particolare nell’ambito specifico delle malattie ematologiche.

Arabia Saudita – sono già in corso contatti a livello ministeriale, per stabilire un accordo bilaterale, in materia sanitaria, nel quadro del quale inserire il Progetto di IME. Il Prof. Lucarelli intrattiene da anni rapporti professionali con i maggiori ospedali del paese.

Nigeria – il Prof. Lucarelli ha già stabilito rapporti accademici con l’Università di Lagos, in particolare per la cura della “*sickle cell anemia*”, una particolare forma di emoglobinopatia diffusa nell’uomo di colore.

Pakistan e India – esistono storici rapporti del Prof. Lucarelli con i principali centri di cura di questi paesi, che hanno inviato loro malati a curarsi in Italia, presso il team medico del Professore. Numerosissime sono le richieste di aiuto e collaborazione.

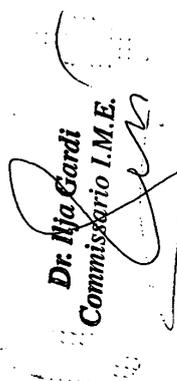
PAESE	RELAZIONI Clinico-scientifiche	RELAZIONI Istituzionali	Accordo bilaterale Memorandum	Programmazione Clinica ed organizzativa	Modalità di finanziamento
NORD AFRICA					
Marocco	<ul style="list-style-type: none"> Missione del luglio 2004 su invito Ospedale principale di Rabat e responsabile nazionale rete ospedali Richiesta per la creazione di un Centro TMO a Rabat 	<ul style="list-style-type: none"> Incontro con Ministro della Sanità organizzato da Ospedale Rabat Impegno ad inoltrare al Governo Italiano una richiesta di supporto tramite vie diplomatiche ufficiali 	<ul style="list-style-type: none"> verbale incontro Ospedale Rabat per la definizione degli obiettivi comuni in attesa di contatto istituzionale 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo operativo delineato, in attesa di perfezionato 	<ul style="list-style-type: none"> Interesse di investitori privati internazionali Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento
Algeria	<ul style="list-style-type: none"> Convegno EuroMediterraneo Algeri, febbraio 2004, con Ministro Sirchia 	<ul style="list-style-type: none"> Incontro Ministro Sirchia con Ministro della Sanità algerino febbraio 2004 	<ul style="list-style-type: none"> Sottoscrizione accordo bilaterale febbraio 2004 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo operativo in attesa di definizione 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento
Tunisia	<ul style="list-style-type: none"> Rapporto "storico" con l'Ospedale dei bambini di Tunisi (prof. Lucarelli) e del Prof. Mandelli con altre istituzioni sanitarie 	<ul style="list-style-type: none"> Da attivare 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo per la presentazione del programma UE Eumedis per rete internazionale 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo operativo in attesa di definizione 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento
Egitto	<ul style="list-style-type: none"> Dipartimento di Ematologia Pediatrica Università del Cairo Definite attività congiunte per attivazione centro TMO al Cairo In arrivo primi pazienti in Italia per trapianto 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo del 2000 con Ministro della Ricerca Scientifica e della Sanità Incontri governativi V. Ministro Baldassarri 	<ul style="list-style-type: none"> accordo bilaterale siglato dal Ministro Sirchia in data 26/9/2004 Firmato MoU tra IME e Cairo Medical University in data 27/9/2004 per attività operative 	<ul style="list-style-type: none"> Redatta lista di attesa pazienti da trapiantare (N. 5 TMO) Programmato supporto multiprofessionale per attivazione centro TMO al Cairo 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento

PAESE	RELAZIONI Clinico-scientifiche	RELAZIONI Istituzionali	Accordo bilaterale Memorandum	Programmazione Clinica ed organizzativa	Modalità di finanziamento
MEDIO ORIENTE					
Israele/Palestina	<ul style="list-style-type: none"> Ospedale RAMBAM di Haifa Palestine Avenir Foundation - PAF (NGO palestinese) Già avviate da tempo attività di cura e formazione Inserito RAMBAM nella rete IME per la cura di pazienti palestinesi con accordo IME-PAF-RAMBAM 	<ul style="list-style-type: none"> Incontro Ministro Sirchia con Ministro della Sanità israeliano luglio 2003 Contatti per via diplomatica con Ministro della Sanità palestinese per sottoscrizione MoU 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo IME-Rambam sottoscritto dal Ministro Sirchia nel luglio 2003 In corso di firma accordo IME-PAF contro firmato dal Ministro della Sanità, Autorità Nazionale Palestinese 	<ul style="list-style-type: none"> Redatta lista di attesa pazienti da trapiantare sia in Italia che ad Haifa (N.34 TMO) Programmato supporto multiprofessionale per centro di assistenza a Ramallah primary care e follow up 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento
Turchia	<ul style="list-style-type: none"> Università di Smirne, tramite ex collaboratrice prof. Lucarelli ora direttrice centro TMO Ricevuto invito da parte del Rettore e del Presidente associazione malati ematologici per incontro-seminario e possibile definizione accordo 	<ul style="list-style-type: none"> Da attivare 	<ul style="list-style-type: none"> Possibile accordo operativo con Università di Smirne 	<ul style="list-style-type: none"> In fase di definizione 	<ul style="list-style-type: none"> Interesse di investitori privati internazionali Possibile richiesta di fondi UE
Libano	<ul style="list-style-type: none"> Contatti con Chronic Care Center di Beirut per la talassemia e con l'Ospedale di Tripoli per l'ematologia Incontri operativi a Beirut e a Roma 	<ul style="list-style-type: none"> accordo Italia-Libano in materia sanitaria 1999 Incontro presso il MinSalute del settembre 2004 Richiesta incontro con Ministro Sirchia da parte del Ministro omologo libanese 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo bilaterale 1999 Già definito testo di possibile MoU con pressante richiesta da parte libanese per la firma 	<ul style="list-style-type: none"> per talassemia e onco-ematologia, a breve definizione liste di attesa 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento Interesse di investitori privati internazionali

XIV LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

PAESE	RELAZIONI Clinico-scientifiche	RELAZIONI Istituzionali	Accordo bilaterale Memorandum	Programmazione Clinica ed organizzativa	Modalità di finanziamento
Siria	<ul style="list-style-type: none"> Proposta di operatori privati internazionali per primo contatto con autorità sanitarie locali 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire
Emirati e area del Golfo	<ul style="list-style-type: none"> Ospedale King Feisal e Ospedale Gedda (Saudi Arabia) Contatti sistematici con Ospedali degli Emirati, Baharein, Quatar, Oman, Dubai, Kuwait 	<ul style="list-style-type: none"> Contatto con l'Ambasciata di Roma per richiesta attività di trapianto e formazione 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti paganti corsi di formazione a pagamento
Iran	<ul style="list-style-type: none"> Relazione "storica" prof. Lucarelli con Università di Teheran, Shiraz e Babol Svolte varie missioni in passato per organizzare collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> Incontri prof. Lucarelli e Dr. Gardi a Teheran con esponenti MinEsteri e MinSanità Sett. 2004 riapertura delle relazioni con Ambasciata Iran in Italia che sollecita collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento Interesse investitori privati Fund raising
Iraq	<ul style="list-style-type: none"> Medical City Center a Bagdad per attivare collaborazione con Dip. di Ematologia Università di Mosul che chiede direttamente ad IME supporto per realizzazione di un centro TMO 	<ul style="list-style-type: none"> Formale richiesta supporto IME da parte del ministro iracheno dell'Università e della Ricerca Scientifica, ad IME ed al Governo italiano 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire (in fase di stesura da parte del MAE nell'ambito del Progetto Iraq) 	<ul style="list-style-type: none"> In cura a Roma malati talassemici e ematologici trasferiti in Italia dalla CRI, oltre a lista di attesa (N. 6 TMO + 3 casi leucemia) Presentato su richiesta del MAE un piano operativo di intervento per una rete Mosul, Bagdad, Nassirya 	<ul style="list-style-type: none"> Finanziamenti IME per la cura, formazione e trasferimento Finanziamenti MAE per missioni, logistica e operatività in loco Finanziamenti ex CPA per Università di Mosul

PAESE	RELAZIONI Clinico-scientifiche	RELAZIONI Istituzionali	Accordo bilaterale Memorandum	Programmazione Clinica ed organizzativa	Modalità di finanziamento
AREA ASIATICA					
Pakistan	<ul style="list-style-type: none"> Relazione "storica" prof. Lucarelli con centri di cura e medici per candidatura pazienti a trapianto 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> In lista di attesa N.4 TMO 	<ul style="list-style-type: none"> D.Lgs. n.502 art.12b e s.m.i.* Fund raising
India	<ul style="list-style-type: none"> Relazione "storica" prof. Lucarelli con centri di cura e medici per candidatura pazienti a trapianto 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> In lista di attesa N.2 TMO 	<ul style="list-style-type: none"> D.Lgs. n.502 art.12b e s.m.i.* Fund raising
Cina		<ul style="list-style-type: none"> Incontro Ministro Sirchia con Ministro della Sanità Cinese maggio 2004 	<ul style="list-style-type: none"> Accordo maggio 2004 	<ul style="list-style-type: none"> In attesa di indicazioni MinSalute 	<ul style="list-style-type: none"> In attesa di indicazioni MinSalute
Maldive	<ul style="list-style-type: none"> Contatti professionali tra ematologi delle Maldive e gruppo professionale prof. Lucarelli 	<ul style="list-style-type: none"> Sollecitazione ripetuta del Governo delle Maldive per collaborazione con IME per tramite del Console onorario in Italia In corso missione IME su invito del Governo delle Maldive per valutare intervento con autorità sanitarie locali 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Da definire 	<ul style="list-style-type: none"> Fund raising organizzato dalle autorità delle Maldive Interesse di investitori internazionali


Dr. Nya Gardi
 Commissario I.M.E.

AUEGATO



iMe

istituto mediterraneo
ematologia

RENDICONTAZIONE
ATTIVITA' DI SVILUPPO
DELL'INFRASTRUTTURA
TECNOLOGICA ED INFORMATICA

INDICE

PREMESSA

ELEMENTI ESSENZIALI DELL'INFRASTRUTTURA

Linee guida del sistema informativo

Modalità di realizzazione del Sistema informativo di IME

PROGETTO INFRASTRUTTURA REALIZZATO

Schema generale realizzato

Dettaglio di sistema

Topologia funzionale del nodo tipico

Premessa

Zona Lan Utenti

Zona Lan Server / Lan Demilitarizzata

Zona Internet / Tunnel

Rete Wireless

Gprs

Rete Powerline

Apparati Attivi

Firewall

Struttura e distribuzione delle informazioni circolanti

Il sistema di Office Automation

Sistema Antivirus

Sistema di Backup

Sistema di Supervisione

Sistema di Teleassistenza / Telemanutenzione

Sistema di Sicurezza

Sistema di Fonia

Dettaglio dei nodi della rete

Interconnessioni tra nodi

Standard di cablaggio utilizzati

Dettaglio componentistica hw utilizzata

ATTIVITA ANALISI E PROGETTO FLUSSI INFORMATIVI /INFORMATICI AREA SANITARIA E AMMINISTRATIVA

Situazione Attuale (pre-Analisi):

Macro-organizzazione Flussi Informativi

Analisi e sintesi dei flussi della Gestione Flussi Sanitario/Scientifici

Gestione Clinica (Pre/Post TMO, Ricoveri, Day Hospital, Trapianto, Follow-UP)

Gestione IBMT (Esami DNA-RNA, Tipizzazione HLA):

Potenziali integrazioni tra Flussi Sanitari e Amministrativi

Dettaglio degli strumenti finalizzati alla gestione dei Flussi Sanitari

Standard architetturali per la gestione dei flussi Sanitari

Stato Avanzamento:

Analisi e sintesi dei flussi della Gestione Flussi Amministrativi

Economato e Magazzini

Gestione Contabilità

Cespiti e Inventario

Risorse Umane (Rilev. Presenze, Giuridico Matric., Econom. Contabile)

Segreteria (Protocollo, Acquisizione Ottica, Delibere, Firma Digitale)

Controllo di Gestione

Caratteristiche comuni di Struttura Dati e di Messaggistica

Stato Avanzamento:

**PROGETTO DI RICERCA PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE APPLICATIVO
GESTIONE SPERIMENTAZIONE PROTOCOLLI CLINICI**

Sistema Gestione WorkFlow nella Sperimentazione Protocolli Clinici

Prerequisiti di Progetto:

Piattaforma utilizzata:

Funzionalità:

Sommario delle Funzionalità relative al sistema (ScreenShot):

WorkFlow Programmazione:

WorkFlow area IBMT:

WorkFlow area Clinica:

Stampe e Report relative allo stato avanzamento e programmazione:

Video/Audio Comunicazione (SIP Live Communication):

Schema Sommario Relazioni Tabelle :

Stato Avanzamento:

PREMESSA

Il presente documento rendiconta le attività di sviluppo e ricerca effettuate per l'esecuzione ed attivazione del sistema descritto dal Progetto dell'Infrastruttura Tecnologica ed Informativa di cui la Fondazione IME si è dotato.

Verranno pertanto ripercorse le linee guida del progetto, riportandone di volta in volta i dettagli tecnici e le scelte compiute.

Si evidenzia che la presente rendicontazione riporta le attività svolte e lo stato di avanzamento dei singoli elementi al novembre 2004.

ELEMENTI ESSENZIALI DELL'INFRASTRUTTURA

L'infrastruttura tecnologica rappresenta un elemento strategico per la rete sanitaria nazionale ed internazionale che sta alla base del mandato della Fondazione IME e del Progetto Internazionale.

La rete sanitaria si concretizza infatti sulla possibilità di attivare funzioni di integrazione informativa tra i vari nodi, sulla condivisione di database clinico-scientifici, sulla disponibilità di servizi avanzati di *e-medicine* e di *second opinion*.

I nodi sanitari della rete devono assicurare infatti omogeneità nell'applicazione dei protocolli di cura e nel management clinico delle tecniche di trapianto, secondo standard definiti dalla Direzione Scientifica di IME e controllati attraverso la costante integrazione informativa sulla gestione e sull'outcome dei percorsi sanitari.

In particolare, la rappresentazione iconografica del paziente attraverso il supporto dell'immagine digitale (radiologica, ecografia, endoscopica, istologica, *live*, etc..) costituisce l'elemento portante del percorso di cura, condiviso ed accessibile da parte di tutti gli operatori sanitari della rete.

Le applicazioni informatiche-informative sono quindi pensate per essere integrate con applicazioni di tipo PACS (Picture Archive & Communication Services) e distribuite su rete in modalità Fast-Internet con caratteristiche adeguate di accessibilità e di larghezza di banda.

La progettazione di un sistema complesso di rete ha comportato la necessaria individuazione di un metodo, ovvero di un percorso progettuale, che ha guidato la scansione delle realizzazioni, mantenendo la coerenza tecnologica ed informatica generale.

Detto percorso è stato accompagnato da una serie di scelte sugli standard tecnologici (protocolli, sistemi operativi, database, formati dati e immagini, etc.), da mantenere uniformi per tutte le realizzazioni della rete.

La ideazione di "layers" di Progetto sovrapposti, individua la sequenza di implementazione dei supporti tecnologici, dei database informativi condivisi, dei servizi comuni e distribuiti ed infine delle specifiche applicazioni.

Ciascun "layer" riceve da quello precedente supporti informativi e servizi, garantendo la completa integrazione dei flussi, delle basi dati e delle applicazioni.

Con riferimento alle strutture informatiche già esistenti presso i centri che entrano a far parte della rete IME, la scelta di Progetto è riferita ad una integrazione "parallela" dei flussi informativi esistenti, a partire dal primo livello dei "Database condivisi".

L'integrazione proposta da IME sulla propria rete è una integrazione "bottom-up" a partire dai flussi informativi condivisi (anagrafiche, info cliniche di base, progetti comuni di ricerca, etc.), da sviluppare progressivamente in modalità Internet e datawarehouse e da estendere via via al crescere quali-quantitativo delle attività in rete.



Linee guida del sistema informativo

La natura dell'istituto e la collocazione del networking organizzativo tecnologico in posizione di staff al Commissario della Fondazione, impongono una caratterizzazione forte della funzione, verso la progettazione e la governance del sistema.

In tal senso, le attività di progettazione, scelta dei fornitori e dei prodotti, gestione dei fornitori, dei contratti, dei prodotti, la gestione delle policy (profilazione utenti), l'analisi ed elaborazione dati sono realizzate mediante risorse stabili e continuative, all'interno dello staff.

Le analisi e lo sviluppo di soluzioni *ad hoc* sono realizzate con il supporto di fornitori esterni, su stretto indirizzo degli specialisti IME; la gestione server farm e il monitoraggio delle reti, la manutenzione hardware centrale e decentrata e la funzione di help desk utente saranno progressivamente consolidate verso soluzioni in outsourcing, servizi in ASP, e/o in hosting.

Il sistema informativo IME si realizza nel rispetto dei seguenti principi fondanti:

1. il supporto di rete tra le sedi è garantito (laddove possibile) in banda larga;
2. il sistema risponde a una architettura prevalentemente web based;
3. i sistemi software sono sistemi aperti e garantiscono l'interoperabilità mediante gli standard XML/HL7/IHE;
4. le basi dati e le applicazioni rispondono o possono rispondere a un modello Application Server Provider;
5. il sistema garantisce l'accesso in single sign on, per ogni utente e per ogni applicazione
6. la profilazione utenti è governata da IME;
7. il livello gestionale alimenta le basi dati decisionali in maniera surrettizia.

Il sistema informativo IME è progettato per garantire le aree di risultato definite e le funzioni di supporto gestionale operativo:

- regolamentazione: gestione documentale e atti amministrativi;
- cura e assistenza: gestione clinica, secondo logiche di workflow;
- ricerca: basi dati analitiche, repository e strumenti data mining, data drill;
- formazione e aggiornamento: strumenti di e-learning;
- supporto clinico-scientifico e di progettazione organizzativa, all'attività di altri organismi sanitari nazionali ed esteri: strumenti di project management;
- supporto finanziario nello sviluppo di iniziative di ricerca sanitaria: strumenti di contabilità.

Pertanto è possibile definire le seguenti aree:

In ambito amministrativo

- Gestione contabilità generale;
- Gestione contabilità analitica;
- Gestione ciclo passivo ordini a fornitori;
- Inventario beni;
- Gestione documentale, atti amministrativi e protocollo.

In ambito sanitario

- Gestione accettazione amministrativa;
- Gestione processo clinico "Patient Work Flow";
- Archiviazione informatizzata della documentazione clinica;
- Gestione richieste verso fornitori convenzionati.

La topologia di distribuzione delle funzioni è tale per cui, per ciascuna sede, si possa accedere alle funzioni necessarie, ovvero ai subset funzionali per i quali i soggetti gestori siano abilitati, secondo uno schema di massima rappresentato nella figura a seguire.

Le soluzioni tecnologiche prevedono, nell'ambito amministrativo, l'individuazione di prodotti standard ottimali, ricercati nel mercato dei prodotti in uso dalla Sanità, possibilmente verso soluzioni di tipo ERP.

Le soluzioni tecnologiche prevedono, nell'ambito sanitario, l'individuazione di prodotti di software orientati al supporto del processo clinico, in ottica di Patient Workflow, e all'archiviazione informatizzata dei dati clinici del paziente in repository storici.

L'infrastruttura informatica di sistema garantisce inoltre le funzionalità standard di automazione di ufficio, comprensive dei servizi di posta certificata e accesso Internet controllato.

Ogni applicazione gestionale è e dovrà comunque essere conforme a quanto previsto dalla normativa vigente; fra l'altro tutto il sistema informativo dell'Ente è e sarà progettato e realizzato in coerenza con quanto previsto dal D.L. 30.06.2003 n. 196 – Codice in materia di protezione dei dati personali.



Modalità di realizzazione del Sistema informativo di IME

La creazione di una infrastruttura tecnologica ed informatica rappresenta un elemento strategico per la realizzazione della rete sanitaria nazionale ed internazionale che sta alla base del mandato della Fondazione IME (art. 2 dello Statuto).

La rete si concretizza infatti sulla possibilità di attivare:

- funzioni gestionali proprie della Fondazione e dei suoi centri di attività, sia in ambito amministrativo che sanitario;
- la integrazione informativa tra i vari nodi;
- la condivisione dei database relativi all'attività di ricerca e dei database clinico-scientifici;
- la disponibilità di servizi avanzati di *e-medicine* e di *second opinion*.

I nodi sanitari della rete devono assicurare infatti omogeneità nel pianificazione, programmazione e gestione delle attività organizzative proprie, dei progetti di ricerca, nonché nell'applicazione dei protocolli di cura e nel management clinico delle tecniche di trapianto.

Detta integrazione informativa è realizzata secondo standard definiti dalla Alta Direzione e dalla Direzione Scientifica di IME e controllata attraverso la costante integrazione informativa sulla gestione e sull'outcome dei progetti di ricerca e dei percorsi sanitari.

La realizzazione del sistema informatico informativo IME procede quindi, nel rispetto degli indirizzi sopradescritti, secondo metodo di approssimazioni successive, al fine di sperimentare direttamente le soluzioni architetture, funzionali e tecnologiche, prima di procedere alla delega verso soggetti terzi partner gestionali di IME, contestualmente da individuare.

E' del tutto evidente infatti che nella realizzazione di soluzioni, amministrative e sanitarie, a servizio di una rete di centri distribuiti in Italia ed all'estero, ci troviamo di fronte a soluzioni oggetto di vera e propria ricerca e sviluppo di applicazioni prototipali.

Il metodo di progettazione/realizzazione utilizzato finora segue un percorso legato:

- alla scelta di piattaforme tecnologiche di riferimento che realizzino lo *standard* da applicare a tutte le soluzioni in rete;
- all'individuazione di partner tecnologici di dimensioni nazionali/internazionali che abbiano capacità adeguate e co-interesse ad investire sullo sviluppo di soluzioni assolutamente innovative e replicabili;
- allo sviluppo congiunto e progressivo di applicazioni in rete, parallelamente allo sviluppo organizzativo della rete IME in Italia e all'estero;
- alla acquisizione di una infrastruttura fisica di collegamento tra i centri della rete IME che fornisca tutti i necessari supporti/servizi in termini di connettività a larga banda.

L'entità degli investimenti utilizzati finora e pianificati per il futuro è frutto di una pre-analisi condotta sugli elementi macro del sistema, dove le voci più rilevanti sono rappresentate da:

- acquisizione e sviluppo della infrastruttura di interconnessione a larga banda;
- acquisizione e sviluppo di soluzioni informatiche da elaborare in *partnership* con fornitori di rilevanza nazionale/internazionale;
- forniture di hardware di sistema e per la dotazione degli utilizzatori;
- progettazione, realizzazione e testing delle soluzioni;
- *outsourcing* a regime delle soluzioni stabilizzate in una logica *web based*.

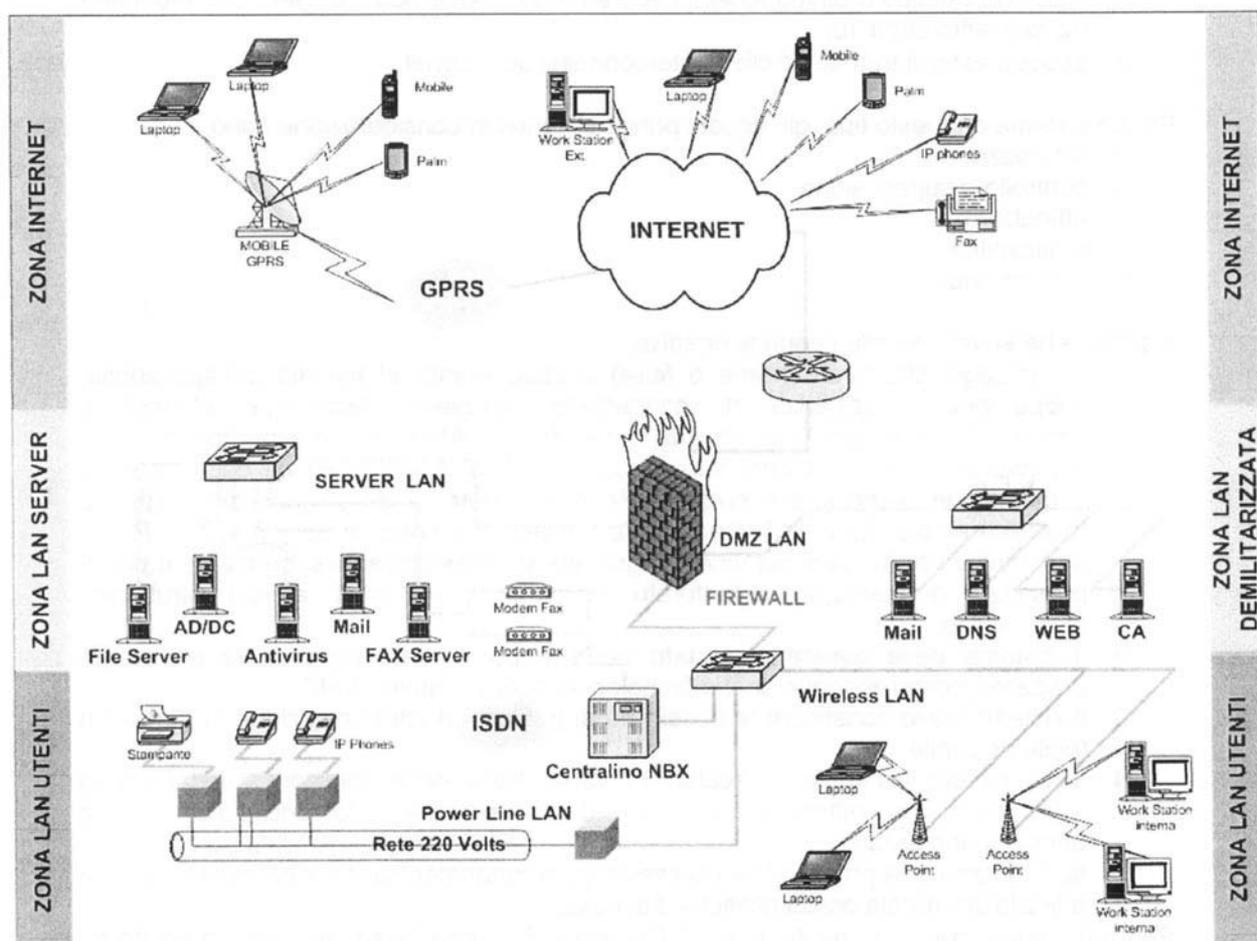


PROGETTO INFRASTRUTTURA REALIZZATO

Schema generale realizzato

Di seguito si riporta lo schema relativo al nodo prototipale realizzato nelle varie parti nella sede di Pesaro.

Per quanto riguarda le altre sedi le parti costituenti sono un sottogruppo di quanto sotto riportato.



M

Dettaglio di sistema

Topologia funzionale del nodo tipico

Premessa

Tutto il sistema informatico è stato progettato con l'obiettivo di utilizzare quanto di meglio la tecnologia attuale può offrire per un utilizzo in una realtà di tipo enterprise costituita da:

- n nodi (sedi) periferici, a loro volta popolati da un numero variabile di pc client (variabile da 10 a 100),
- n pc client di tipo roaming facenti capo ad utenti mobili su tutto il territorio mondiale (al momento circa 10)
- accessi esterni tramite pc client interconnessi ad internet

Per un sistema di questo tipo, gli aspetti principali tenuti in considerazione sono:

1. sicurezza
2. controllo e supervisione
3. affidabilità
4. replicabilità
5. performance

Il sistema ha sottostato alle seguenti direttive:

1. il cablaggio strutturato (rame o fibra) è stato ridotto al minimo indispensabile, sopperendo all'esigenza di connettività attraverso tecnologie alternative, compatibilmente con le necessità di banda e affidabilità richiesta dai servizi e applicazioni che dovrà sostenere e compatibilmente con i vincoli della struttura ospitante; in particolare il nodo di Pesaro è, date le dimensioni, stato attivato facendo ampio uso dell'infrastruttura wireless, mentre i due nodi di Roma Marchiafava e Forlanini per vincoli legati alla struttura portante schermante e per la presenza di cablaggio strutturato esistente sono stati attivati sfruttando quest'ultimo;
2. il sistema deve essere allo stato dell'arte per quanto riguarda le tecnologie utilizzate, comprendendo anche tecnologie ancora in stato "draft";
3. il sistema deve consentire la possibilità di trasloco in altra ubicazione in modo più facile possibile;
4. deve essere garantita la scalabilità verso l'alto delle soluzioni adottate e la replicabilità su siti differenti, avendone incamerato il know-how specifico dall'utilizzo anche sperimentale;
5. la sicurezza e la privacy devono essere parti fondamentali della progettazione, sia a livello strutturale che di politiche d'accesso.

Pertanto, tenuto conto di quanto sopra, il Gruppo di Sviluppo Informatico ha progettato ed attivato una infrastruttura come da schema sopra riportato che di seguito viene descritto nelle varie parti costituenti. In particolare viene descritto il nodo tipico di rete che, da un punto di vista del network, vede al centro un sistema firewall in grado di isolare una serie di zone le une dalle altre e di consentire l'interscambio dei pacchetti soltanto in base a precise regole definite. Rispetto ad una tradizionale suddivisione in rete locale, dmz, internet, il modello prevede ulteriori suddivisioni dei gruppi di apparati ed in particolare viene differenziata la zona cui appartengono i client locali dalla zona cui appartengono i server dalla zona cui appartengono i client remoti. Detta soluzione consente l'isolamento (in termini di sicurezza) dei server aziendali ed il controllo del traffico ad essi destinato,

tuttavia richiede l'utilizzo di firewall di recente concezione con elevate performance di processamento dei pacchetti.

Detto nodo è stato sviluppato completamente nella sede di Pesaro, mentre per le altre sedi attualmente presenti presso Roma Marchiafava e Roma Forlanini, è stata effettuata una opportuna replica parziale, in quanto a livello macroscopico i nodi sono interconnessi tra loro in una wan magliata mentre la connessione internet di questa wan viene gestita complessivamente dal nodo di Pesaro.



Zona Lan Utenti

I client sono stati tutti acquisiti con configurazione allo stato dell'arte (al giugno 2003) per l'utilizzo in ambito aziendale, pertanto relativamente alla postazioni fisse, le postazioni utilizzate hanno i seguenti requisiti minimi:

- processore di tipo pentium IV con velocità di almeno 2.4GHz, per garantire la massima compatibilità con software attuali e futuri
- ram almeno 512Kbyte
- dischi fissi da almeno 30 GByte
- lettore DVD-Rom quale nuovo standard di diffusione del software
- masterizzatore CD-Rom quale supporto standard di scambio documenti alternativo al floppy disk
- sistema operativo MS-Windows XP Professional, vista la rete e le caratteristiche dei server
- monitor LCD Flat 15"
- web cam e sistema audio 2 vie per l'implementazione della videoconferenza

Per quanto riguarda le postazioni mobili ed i criteri di selezione dei pc notebook, tenuto conto del chipset Intel Centrino, si è scelto di utilizzare detta tecnologia per le garanzie di massima leggerezza e durata delle batterie. Tuttavia, viste le necessità indicate nel paragrafo relativo alle connessioni wireless, si è selezionato un notebook che non implementasse nativamente le connessioni Wi-Fi (tutte, al giugno 2003, legate al solo standard 802.11b). Tali connessioni sono attivate invece via scheda aggiuntiva pc-card estraibile ed aggiornabile, con il fine di avere sempre l'ultima release in fatto di banda utilizzabile e standard di protocollo.

In questa zona sono state anche poste le stampanti di rete, comunque controllate dai server, ed il sistema telefonico integrato sulla rete informatica.

Zona Lan Server / Lan Demilitarizzata

Nella zona definita "lan server" e "lan demilitarizzata" sono collocati i server multifunzione relativi al nodo della sede. Detti server devono avere sufficienti requisiti di affidabilità, scalabilità, sicurezza dei dati a garanzia di un funzionamento (quasi) continuativo.

In particolare i server interni si occupano della gestione della sicurezza e monitoraggio della rete e degli accessi, dell'immagazzinamento di dati e documenti (compresi i backup giornalieri), della gestione operativa del workflow dei vari progetti e delle attività di segreteria. Questi server risultano isolati in una zona separata ad opera del firewall e risultano interrogabili dalle postazioni presenti sulla lan interna e dalla VPN esterna esclusivamente nei servizi strettamente necessari.

I server esterni (dmz) si occupano della gestione dei dati e documenti esposti ad internet, con particolare riferimento ai servizi di posta elettronica, alla navigazione web e al web hosting; anche in questo caso i servizi fruibili sono esclusivamente quelli strettamente necessari ad opera del firewall.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei server, questi sono stati selezionati rispetto alle diverse esigenze delle due tipologie di nodi, gestionale e clinico.

Per i nodi di tipo gestionale i server hanno le seguenti caratteristiche minime (da riferirsi agli standard di mercato al giugno 2003):

- processore Pentium 4 2.4GHz
- slot pci con presenza di slot 64bit

- memoria 512MB (1GB ove necessario)
- dischi (RAID 1 o 5 ove necessario) con capacità utile di almeno 30GB
- formato tower

Per i nodi di tipo clinico i server hanno le seguenti caratteristiche minime (da riferirsi agli standard di mercato al settembre 2003):

- processore Pentium Xeon 2.8GHz (doppio ove necessario)
- slot pci con presenza di slot 64bit
- memoria 1GB (2GB ove necessario)
- doppio alimentatore ridondante
- dischi (RAID 1 o 5 ove necessario) con capacità utile di almeno 30GB
- doppia scheda di rete
- formato rack 19" con sistema di estrazione rapido

Detti sistemi sono stati alloggiati in armadi standard rack 19" da 42U, dotati di opportuna console di controllo rack mount 1U.

Tutti i server sono dotati di sistema operativo MS-Windows 2003 (per il primo installato SBS2000).

I server hanno a protezione dell'alimentazione elettrica sistemi UPS di opportuna potenza in grado di erogare energia elettrica per 10 minuti a pieno carico e capaci di essere interrogati via software tramite connessione seriale, usb o ethernet, per ottenere i parametri rilevati ed effettuare lo shutdown sicuro dei server ad essi connessi.

Nel dettaglio al momento risultano operativi:

- n. 2 server multifunzione per la sede di Pesaro
- n. 1 server dmz per l'interconnessione internet complessiva della wan
- n. 2 server multifunzione per la sede di Roma

Sono in fase di allestimento n. 4 server per l'attivazione degli altri nodi e per funzionalità specifiche o di ridondanza.

Zona Internet / Tunnel

Questa zona è dedicata all'accesso internet tramite carrier esterni su protocollo TCP/IP; in questa zona fra l'altro vengono effettuati gli accessi dei client non direttamente appartenenti alla rete IME.

Di fatto questa zona ha diverse finalità:

1. gestire la connessione internet ai fini della navigazione web e della gestione della posta elettronica;
2. gestire l'interconnessione tramite VPN (tunnel IPSEC) con altri nodi appartenenti alla rete IME;
3. gestire l'interconnessione con postazioni mobili di IME, a loro volta connessi alla rete GPRS del paese su cui sono ubicati in quel momento (vedere di seguito), anch'essi tramite tunnel IPSEC;
4. gestire gli accessi di utenti esterni verso i servizi resi fruibili.

Attualmente ogni singolo nodo dispone di questa zona che viene gestita alla stregua di una qualunque altra zona fisica. Le uniche differenze si basano sulla necessità di creazione di interfacce virtuali di entrata verso il tunnel (funzionalità che sostituisce la presenza di una interfaccia fisica che connette una lan effettiva) e sull'assegnazione di range ip fittizi per gli utenti mobili che si collegano via tunnel su internet (identificati quindi

sia da un indirizzo ip fisico di volta in volta assegnato dal carter utilizzato, sia da un indirizzo ip virtuale assegnato una tantum all'interno della wan lme).

Rete Wireless

La zona lan utenti, per rispettare i vincoli di progettazione, risulta composta ove possibile da una rete wireless per la connessione sia delle postazioni desktop che delle postazioni mobili (laddove le postazioni mobili sono all'interno dell'edificio entro copertura o nelle sue immediate vicinanze). Detta connessione per questioni di sicurezza e riservatezza dei dati deve necessariamente utilizzare una politica di cifratura del traffico più sicura possibile (al giugno 2003 lo standard di riferimento è il Wep (Wired Equivalent Privacy), attualmente in fase di migrazione verso WPA (Wi-Fi Protected Access).

Lo standard utilizzato è identificato dalla sigla 802.11g che, rispetto allo standard precedente 802.11b, consente un netto miglioramento in termini di velocità di trasmissione pur mantenendo una compatibilità degli apparati verso il basso. Detto nuovo standard prevede sulla medesima frequenza di 2.4GHz una banda nominale di 54Mb/s che, in caso di utilizzo di una chiave di cifratura di 128 bit, effettivamente attivata, consente un throughput reale di oltre 19Mb/s.

Gprs

L'evidente necessità di mobilità sul territorio fa sì che oltre alla connettività WiFi, utilizzabile in ambito LAN, si sia reso necessario una modalità di collegamento remoto nella più ampia libertà di movimento. Oltre quindi alla soluzione di un linea telefonica cablata, si è optato per l'utilizzo della tecnologia GPRS che si appoggia alla rete cellulare GSM con una banda massima paragonabile a quella di un modem telefonico (56Kb/s). In alternativa a questo tipo di connessione rimane comunque possibile veicolare il traffico generato dalle postazioni client utilizzando la rete fissa (Dial-Up, ADSL). In prospettiva si tenderà verso l'utilizzo dello standard emergente UMTS.

L'accesso alla rete IME avviene comunque tramite opportune politiche di VPN via IPSEC tunnelling con applicativi installati sui client stessi; in particolare l'applicativo utilizzato è Netscreen Remote Secure Client, che consente la configurazione di dettaglio di tutti i parametri connessi alle fasi 1 e 2 della negoziazione del tunnel in coerenza con i firewall presenti. Fra l'altro il tunnelling è trasparente per gli applicativi lato client, pertanto non è stato necessario effettuare modifiche o riconfigurazioni su questi client mobili. In questa situazione è fondamentale considerare la scarsa larghezza di banda disponibile, la discontinuità della connessione stessa: sarà fondamentale quindi applicare politiche di sincronizzazione cartelle relativamente ai dati semplici (documenti, tabelle, ecc..) ed utilizzare applicativi specificatamente progettati per connessioni con banda scarsa o fluttuante, oltre che considerare RDBMS affidabili su connessioni e transazioni complesse. Ad esempio Outlook 2003 utilizzato in abbinamento con Exchange 2003 supporta proprio connessioni di questo tipo e garantisce l'utilizzo di funzionalità che minimizzano la richiesta di banda e tempo di connessione.

Rete Powerline

Per quanto riguarda le postazioni telefoniche utilizzando tecnologia VoIP e le stampanti di rete, le prime non possono utilizzare la rete wireless in quanto non sono garantiti i requisiti di stabilità temporale del sistema (le connessioni wireless possono avere brevi interruzioni di connettività legate ad una serie di fattori ambientali quali oggetti o persone in movimento, onde riflesse da differenti configurazioni della stanza, ecc.) indispensabili per veicolare fonia, mentre per quanto riguarda le stampanti di rete ad oggi ancora non sono presenti interfacce native in standard 802.11g.

Pertanto, laddove non è presente un cablaggio wired, i suddetti apparati sono connessi utilizzando la tecnologia definita powerline, che utilizza il cablaggio della rete elettrica quale supporto fisico per creare un bus condiviso, in base ad uno standard internazionale denominato HomePlug 1.0.1. Detto standard prevede una banda nominale condivisa di 14Mb/s (per ogni linea elettrica, ovvero per ogni fase su cui le varie prese elettriche insistono), cifratura a 56 bit DES (da attivare con considerazioni analoghe a quanto indicato nella parte wireless), una lunghezza della linea elettrica fino a 200m, la possibilità di definire dei livelli QoS (necessari per prioritizzare il traffico fonia su quello dati).

Al giugno 2003 il sito ufficiale dello standard HomePlug prevedeva una serie di costruttori, per la maggior parte ubicati negli Stati Uniti; in conseguenza di ciò e della relativa novità della tecnologia le apparecchiature proposte certificate per l'utilizzo con tensioni a 220V sono risultate quelle prodotte dalla società Corinex, distribuita anche in Italia. Non è stato considerato il sistema proposto al tempo da Enel, in quanto al tempo utilizzante una variante dello standard con capacità inferiori.

La verifica sul campo ha dimostrato che l'impianto elettrico esistente è elemento determinante in termini di affidabilità di questa infrastruttura di trasporto, il cui utilizzo rimane pertanto confinato a modeste necessità di banda quali appunto il traffico di fonia ovvero le necessità di stampa a livello di Small Office.

Apparati Attivi

Per ogni nodo di rete è stato necessario dotarsi di uno o più switch con i seguenti requisiti:

- sufficiente capacità di switching di livello 2
- porte ethernet / fastethernet
- separazione logica delle prese di rete in sottoreti mediante assegnazione fisica e vlan tagging 802.11q, per evitare l'acquisto di switch separati e disporre di sottoreti eventualmente distribuite
- gestione della prioritizzazione del traffico (costituito da dati, voce, multimedia, ecc) QoS via DSCP, in particolare con riconoscimento del sistema di telefonia NBX layer 2 (cfr. relativo paragrafo)
- gestione remota via web / telnet
- possibilità di upgrade del firmware
- controllo via snmp
- auto mdi/mdix
- capacità di stacking
- porte di espansione verso uplink su differenti media
- predisposizione per alimentazione ridondata

Firewall

La separazione logica delle zone individuate deve essere effettuato da un sistema firewall che prevede le seguenti caratteristiche:

- almeno 4 porte fastethernet relative a zone diverse
- throughput di almeno 100Mb/s
- almeno 20 tunnel vpn
- gestione client dial-up su vpn
- logica di routing
- politiche liberamente definibili

Struttura e distribuzione delle informazioni circolanti

Le informazioni devono essere ove possibile in formato elettronico (si punta ad escludere o ridurre al minimo la necessità della copia e della firma cartacea) e devono essere fruibili sia all'interno della rete IME (rete cablata o WiFi) che all'esterno (rete GPRS o internet).

Le informazioni ed i dati che giuridicamente devono essere in formato cartaceo devono essere comunque fruibili e ricercabili (tramite barcone), e indicizzate tramite sistema di archiviazione ottica.

La collocazione dei documenti elettronici è decentrata fisicamente (in una serie di Master Server) ma logicamente centralizzata ed organizzata gerarchicamente utilizzando la tecnologia Microsoft Active Directory, con le politiche di seguito specificate.

Dato l'ampio raggio d'azione dell'IME e la possibile situazione di temporaneo o forzato scollegamento dalla rete informatica, sono attivi sistemi di sincronizzazione dei dati (nell'ambito di cartelle condivise) affinché anche gli utenti scollegati possano avere nel proprio dispositivo fisso/portatile l'ultima versione di ogni proprio documento/cartella di lavoro aggiornata all'ultimo contatto on-line.

Ogni utente può accedere ad un'area personale in cui collocare tutti i documenti di propria proprietà e competenza (in senso informatico). Ognuna di queste aree può a richiesta essere suddivisa in due sottoaree, di cui una ad uso esclusivo e riservato dell'utente proprietario (sottoarea privata), mentre l'altra ad uso dell'utente proprietario con possibilità di consultazione (e quindi non modifica) da parte di altri gruppi di utenti da definire in base alle necessità (sottoarea pubblica).

Per la condivisione di insiemi di documenti (possibilità di modifica da parte di più utenti) a richiesta vengono create delle aree di scambio con accesso riservato a gruppi di utenti.

Importante inoltre la condivisione delle Rubriche e delle Agende, tutte centralizzate e consultabili o comunque sincronizzabili da remoto (notebook, cellulare, palmare), mantenute a livello aziendale dalla segreteria della Fondazione.

Sono incoraggiati gli scambi di messaggi, dati, video tramite protocollo SIP (Microsoft Conference Server e Microsoft Messenger).

Il sistema di Office Automation

Il sistema di organizzazione delle informazioni da e verso la Fondazione IME deve garantire una elevata dinamicità strutturale, capillare distribuzione verso i soggetti interagenti, mantenendo una alta recettività nei diversi mezzi e formati di comunicazione. Necessita quindi di una piattaforma che unisca trasversalmente tutte le tipologie di sorgenti di dati (audio, video, immagini, fax, MMS, SMS, voice mail, email, ecc...) verso un rapido ed efficace utilizzo di questi all'interno/esterno dell'IME (informative ufficiali, scambio documenti, controllo, ricerca e sviluppo, formazione, CRM). Tale piattaforma, vista la mission di caratura internazionale della Fondazione, deve assicurare inoltre un'ampia portabilità e compatibilità con i più diffusi network e sistemi di gestione dati ed una scalabilità sul traffico dati generato e generabile molto elevata. E' stata scelta la piattaforma Microsoft per la sua ormai nota caratteristica di standard "de facto" a livello mondiale. Il diffuso utilizzo della piattaforma Microsoft implica inoltre un minor sforzo formativo verso i possibili produttori e utilizzatori di informazioni/applicazioni lungo i nodi del network IME, producendo così un'infrastruttura informatica duttile ed adattabile a qualsiasi flusso informativo senza sbarramenti né strutturali né operativi.

Scegliendo come base di partenza Microsoft Small Business Server 2000, si sposa un'idea poli-funzionale mono-tecnologica non eccessivamente dispendiosa a livello di risorse hardware necessarie, altamente integrata e testata, integrando in maniera nativa:

- Sistema operativo (Windows 2000)

- Sistema di gestione messaggistica integrata (fax,sms,email,voice – Exchange 2000)
- Web server (IIS)
- Gestione database (SQL Server 2000)
- Controllo traffico internet (Internet security & acceleration server 2000)
- Servizio fax

Coerentemente dal lato client si è scelto di dotare tutte le postazioni di sistema operativo Microsoft XP Professional e del pacchetto Office XP professional.

Per quanto riguarda la produzione di documenti su carta, si è scelto di utilizzare stampanti laser con le seguenti caratteristiche

- formato A4
- direttamente connesso alla rete lan
- più cassette di alimentazione
- sistema di gestione del fronte-retro
- risoluzione almeno 1200 dpi
- velocità di almeno 18 ppm

Per quanto riguarda le stampanti a getto d'inchiostro le caratteristiche risultano le seguenti:

- formato A4
- almeno 15 ppm nero, 12 ppm per il colore
- connessione usb

Infine per quanto riguarda la scansione di documenti esistenti, gli scanner dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- risoluzione 1200dpi
- formato A4
- profondità colore 48bit
- connessione usb2

Sistema Antivirus

A protezione di tutto il sistema informatico risulta installato un prodotto antivirus a livello aziendale in grado di controllare capillarmente ogni possibile punto di infiltrazione di virus.

In particolare il prodotto selezionato prevede:

- la scansione dei file locali tra cui i documenti di produttività individuale presenti sui client e sui server
- la scansione dei sistemi operativi
- la scansione del traffico email in ingresso/uscita in ogni livello gerarchico
- la scansione del traffico internet
- l'aggiornamento automatico via internet dei file impronta
- la gestione centralizzata di tutto il sistema e la supervisione e reportistica dello status

Tra i vari prodotti è stata selezionata la suite prodotta da Trend Micro, pertanto su tutti i sistemi server sono stati installati gli applicativi ServerProtect per il controllo delle condivisioni del file system, gli applicativi interscan per quanto riguarda il controllo del traffico snmp, ftp e http verso internet, gli applicativi Scanmail for Exchange per il controllo della posta elettronica. Sui client è stato installato l'applicativo Officescan controllato da un

sistema server centralizzato. Infine il sistema viene supervisionato dall'applicativo Control Manager per effettuare reportistica, per distribuire gli aggiornamenti a tutta la piattaforma ed eventualmente applicate automaticamente politiche di Outbreak, ovvero di chiusura temporanea del sistema, in casi di particolari e localizzate diffusioni di virus su internet.

Sistema di Backup

L'architettura precedentemente indicata che comporta la centralizzazione di tutte le informazioni (sia i documenti prodotti da pacchetti di office automation, sia la messaggistica elettronica e via fax, sia le banche dati), richiede di sviluppare un'opportuna strategia di backup in grado di garantire un recupero dei contenuti in caso di fail di un singolo server.

In particolare la strategia di backup è effettuata sulla base delle seguenti regole:

- ogni backup (con verifica) avviene durante la notte a partire dalle ore 20.00 sul disco fisso in modalità raid 1 o 5 di un server apposito di stoccaggio ubicato in luogo differente dai server di produzione (ovvero un opportuno pc / server alternativo nella fase iniziale);
- ogni operazione di backup deve essere riportata su apposito log;
- ogni domenica viene effettuato un backup completo di tutte le suddette informazioni; detto backup viene ubicato su file differenti nominati Domenica1, Domenica2, Domenica3, Domenica4, soprascritti a rotazione; pertanto è possibile ottenere un ripristino on-line di file perduti fino a 4 settimane prima;
- ogni giorno della settimana (da lunedì a sabato) viene fatto un backup (detto backup incrementale) delle informazioni modificate rispetto all'ultimo backup (completo o incrementale), in file nominati opportunamente (lunedì, martedì, ecc.); il contenuto precedente viene cancellato. Detto backup consente a partire dal backup della domenica precedente e dai backup dei giorni della settimana precedenti di risalire comunque ad una situazione completamente aggiornata alla notte precedente;
- ogni primo lunedì del mese viene comunque effettuata una copia del backup della domenica precedente su un supporto rimovibile (cd-r ovvero dvd-r quando il volume dei dati raggiungerà una capacità non più gestibile su supporti cd) ed archiviata in luogo sicuro e differente.

Detto backup in questa prima fase di avvio è stato impostato per avvenire in maniera incrociata tra le server farm attive del network Ime (Pesaro e Roma), garantendo in questo modo la presenza di una copia di riserva su un nodo ubicato geograficamente in una posizione differente per poter far fronte ad una situazione di disaster recovery.

Sistema di Supervisione

Per poter controllare le performance di una infrastruttura multisito e diagnosticare eventuali guasti o malfunzionamenti sulle singole connessioni, è stato necessario attivare un sistema di supervisione e monitoraggio costante di tutti i parametri caratteristici degli apparati presenti sulla rete.

Lo standard de-facto in questo campo prevede l'utilizzo della messaggistica SNMP nelle varie versioni (v1, v2c, v3), quantomeno limitatamente alle funzionalità di interrogazione dei parametri e generazione in caso di eventi caratteristici verso "trappole" opportunamente poste. Non sono state attivate le funzionalità di gestione e quindi modifica dei parametri degli apparati via messaggistica SNMP per noti motivi legati alla scarsa sicurezza di questo approccio (le configurazioni verranno quindi svolte utilizzando altri protocolli più sicuri quali SSL).

Pertanto è stato attivato un sistema di supervisione in grado di memorizzare lo storico dei parametri rilevati e graficarne l'andamento per poter assistere gli amministratori di rete nell'immediata presentazione dello status complessivo e singolo di ogni apparato, relativamente ai parametri che si sceglierà di controllare, tramite consultazione di un opportuno sito intranet ad uso riservato consultabile via web.

A tale scopo sono stati utilizzati una serie di software open source tra cui MRTG, RRDTOOL, 14All che si appoggiano a script perl opportunamente modificati e customizzati.

Nel dettaglio sono stati impiantati i monitoraggi di:

- apparati firewall: quantità di byte in ingresso uscita di ogni singola interfaccia
- switch di rete: quantità di byte in ingresso uscita di ogni singola interfaccia
- i sistemi server: carico cpu, temperatura cpu, quantità disco libero, quantità memoria libera.
-

Tutti questi parametri sono registrati su uno storico riferito a:

- ultime 24 ore (media 5 minuti),
- ultima settimana (media 30 minuti)
- ultimo mese (media 2 ore)
- ultimo anno (media 1 giorno)

La fruibilità di questi report è tramite interfaccia web protetta su opportuno sito interno.

Sistema di Teleassistenza / Telemanutenzione

L'infrastruttura progettata prevede il deployment automatico di tutti gli aggiornamenti critici dei sistemi operativi lato client e lato server per garantire un'efficace difesa contro eventuali applicativi "maligni" che sfruttano le più recenti vulnerabilità note; detto deployment risulta opportunamente pianificato per minimizzare il tempo di stand-by dell'utente finale, privilegiando la distribuzione in orari notturni o comunque di non utilizzo. Per quanto riguarda la distribuzione di applicativi lato client, è in fase di installazione un sistema di distribuzione centralizzato per l'automazione delle operazioni di installazione, nonché il controllo degli applicativi già installati, ivi compresa la gestione degli upgrade e delle patch.

Per quanto riguarda la teleassistenza, è stato utilizzato un sistema in grado di consentire agli operatori addetti, a fronte di specifica richiesta degli utenti, di poter controllare il computer remoto per finalità di manutenzione, risoluzione di problemi, formazione a distanza, utilizzando software di tipo opensource, tra cui RealVNC v.3 Attualmente il sistema in fase di migrazione verso la versione 4 ovvero verso altro sistema analogo che preveda fra l'altro la conferma esplicita dell'operatore per l'accesso remoto al desktop.

Sistema di Sicurezza

Il sistema di sicurezza degli accessi si basa essenzialmente su un dominio Active Directory implementato su piattaforma Windows 2003. Tale dominio, opportunamente configurato in termini di politiche di gruppo, consente una profilazione dei diritti degli utenti per garantirne l'operatività senza per questo autorizzare privilegi non strettamente necessari. Detto sistema inoltre, sempre se opportunamente configurato, consente anche di risultare coerente con gli attuali riferimenti normativi in termine di sicurezza dei dati in formato elettronici.

Tramite opportune politiche di gruppo è stata inoltre garantita una navigazione protetta su internet, "ripulita" da potenziali applicativi "maligni", tramite l'utilizzo di uno o più sistemi proxy in cascata che consentano di filtrare il contenuto scaricato.

Oltre a ciò a livello di macchina è possibile definire univocamente tutto il traffico generato e ricevuto, limitando le porte utilizzate allo stretto indispensabile e soprattutto mappando queste su range noti (anziché lasciare libero il sistema client di utilizzare porte random). Ciò consente dal lato firewall di controllare opportunamente ed abilitare selettivamente il traffico tra zone.

Nel dettaglio le politiche attivate ad oggi risultano:

1. profilazione della navigazione internet degli utenti di Pesaro e Roma per l'utilizzo di proxy locali alla rispettiva sede
2. redirectione della cartella documenti degli utenti di Pesaro e Roma verso una opportuna cartella sincronizzata sul server della rispettiva sede (disponibile anche fuori rete)
3. impostazioni per l'utilizzo sperimentale della videoconferenza tramite Live Server
4. configurazione automatica dei parametri relativi a Windows Update
5. impostazione del range delle porte rpc
6. profilazione delle politiche di password di rete (history, max age, lenght, prompt bifore expiration), di account lockout, di group policy deployment

Sistema di Fonia

Per quanto riguarda il sistema di fonia, ovvero di gestione delle telecomunicazioni, fermo restando i vincoli di cui sopra, la scelta è ricaduta su un sistema che integrasse in maniera nativa il concetto di VoIP, ovvero di convergenza tra rete fonia e rete dati. Questo consente di utilizzare una unica infrastruttura di rete dati per veicolare anche tutto il traffico di fonia, evitando di utilizzare un cablaggio telefonico parallelo. Inoltre l'utilizzo nativo del traffico ethernet / ip, consente la connessione immediata ed anch'essa nativa tra sedi ubicate in siti differenti utilizzando vpn su internet. Infine l'integrazione con gli applicativi di office automation spinge la produttività individuale allo stato dell'arte della velocità e della garanzia di connettività.

Detto sistema consentire inoltre una interconnessione con un sistema fax server per l'invio dei fax in uscita e l'inoltro dei fax in ingresso utilizzando il medesimo client di posta elettronica, nonché lo smistamento dei messaggi vocali sempre su client di posta elettronica, in modo da avere un unico ambiente che consenta l'accesso contemporaneo a fax, email, casella vocale.



Dettaglio dei nodi della rete

- 1. Nodo Pesaro (Italia)** Server Farm e nodo di ricerca e sviluppo IT e Organizzazione – attivato
- 2. Nodo Roma Marchiafava (Italia)** Server Farm e nodo di ricerca e sviluppo clinico/scientifico Talassemia (ambulatori, day hospital, reparto, segreteria clinica) – attivato
- 3. Nodo Roma Forlanini - Ufficio Commissario (Italia)** – attivato
- 4. Nodo George Eastmann (Italia)** nodo di ricerca e sviluppo clinico/scientifico Emoglobinopatie – in attesa della consegna dei locali

Interconnessioni tra nodi

Le interconnessioni tra 1-2,1-4 sono in capo ad Interbusiness (contratto stipulato tramite Consip) ed hanno banda di 2Mb con soglia garantita a 1Mb. Sono comunque previste future connessioni ISDN di fail-over per ogni nodo. Dette interconnessioni costituiscono le dorsali wan su cui sono costruiti tunnel VPN con protocollo IPSEC (si veda il relativo paragrafo), tuttavia detti tunnel sono stati realizzati interamente da apparati e configurazioni a cura di IME, pertanto dal punto di vista del carrier queste risultano delle pure connessioni internet. Le terminazioni VPN vengono effettuate dai firewall Netscreen 25.

La connessione 2-3 utilizza la rete interna dell'Azienda Ospedaliera S.Camillo Forlanini su rete ethernet 10/100Mbit cablata, anch'essa con criptazione tramite tunnel IPSEC. La terminazione VPN lato Forlanini viene effettuata da un firewall Netscreen 5GT.

Standard di cablaggio utilizzati

Le seguenti specifiche sono state utilizzate qualora si sono rese necessarie opere strutturali per allestire i nodi in Roma:

RETE ETHERNET IN RAME

- Linee utente doppie per rete FastEthernet, consistenti in cavo UTP 4 coppie ritorte cat. 5E o superiore con banda garantita fino a 250MHz, con tutte le coppie collegate, con rivestimento in plastica libero da alogeni a bassa emissione di fumo in materiale ritardante la fiamma.
- Prese utente doppie per rete FastEthernet, consistenti in due connettori RJ-45 cat 5E o superiori per attestazione cavi UTP complete di pannellino portafrutti, cornice esterna e scatola tipo Bticino 503 (o equivalente), certificate e testate per una banda garantita fino a 250MHz.
- Pannello di permutazione dati per l'attestazione di tutti i cavi UTP in standard rack 19" con connettore RJ-45 schermati cat. 5E certificati per banda fino a 250MHz relativo alle prese utente.

RETE ETHERNET IN FIBRA

- Linee utente doppie per rete Gigabit Ethernet, consistenti in cavo in fibra del tipo multimodale 62,5/125 μm con rivestimento di tipo dielettrico, con rivestimento in plastica libero da alogeni a bassa emissione di fumo in materiale ritardante la fiamma, non corrosivo, con attenuazione massima a 850/1310 nm con diametro 62,5 μm di 3,0/1,0 dB/km e banda a 850/1310 nm con diametro 62,5 μm di almeno 200/500 MHz/km.
- Prese utente doppie per rete Gigabit Ethernet, consistenti in due connettori ST per attestazione cavi in fibra ottica multimodale 62,5/125 μm complete di pannellino portafrutti, cornice esterna e scatola tipo Bticino 503 (o equivalente).
- Pannello ottico di permutazione in standard rack 19" comprensivo di bussole ST da pannello per attestare fibre ottiche multimodali 62,5/125 μm .

Per tutto il cablaggio sopraindicato è stato richiesto di essere certificato e garantito dalla ditta appaltatrice complessivamente e singolarmente in ogni elemento per supportare la rete informatica di tipo FastEthernet per la parte in rame e Gigabit Ethernet per la parte in fibra. Gli standard di riferimento per quanto concerne le apparecchiature di test, i metodi di misura ed in generale i materiali utilizzati nonché le procedure di installazione sono: TIA/EIA-526-14A metodo B o equivalente, TIA/EIA-568-A e seguenti, TIA/EIA-568-B.3, TIA/EIA-TSB67, CEI-EN 50173, ISO/IEC 11801.

Dettaglio componentistica hw utilizzata

PC DESKTOP

- PC Pentium IV 2.4 GHz
- 512MB DIMM DDR
- HD 30GB 7200 rpm
- DVD Rom - 16X
- Scheda audio 2 canali
- Floppy Disk Drive 3" 1/2
- Masterizzatore 48Write-12Rewrite-48read
- Logitech optical wheel PCI/USB Mouse
- Tastiera Logitech Office Internet PS2 ITA
- Microsoft Windows XP Professional
- Schermo Flat 15" LCD TFT con risoluzione nativa 1024X768 @75 e amplificazione Audio integrata

PC PORTATILI

In base ai requisiti suddetti sono stati selezionati notebook della linea HP (HP-Compaq Evo nc6000 modello DJ254A) che include anche un sistema nativo integrato ed ottimizzato per la connessione gprs, con i seguenti requisiti:

- Intel® Pentium® M processor 1.60GHz
- 14.1-inch TFT/XGA monitor
- 30GB SMART (4200 RPM) hard drive
- 256MB (266 MHz) DDR (1 DIMM)
- 24X DVD/CDRW Combo (MultiBay)
- 56K V.92 modem
- Microsoft® Windows® XP Professional
- 10/100/1000 gigabit NIC
- Borsa base per trasporto

STAMPANTI

Quale produttore selezionato si è optato per HP, leader nel settore delle stampanti in ambito aziendale, pertanto la scelta dei prodotti è ricaduta su:

- HP Laserjet 2300dtn - le stampanti di rete sono finalizzate a sopportare un carico di lavoro medio/alto, con caratteristiche di interfacciabilità verso la rete TCP/IP o IPX, risoluzione 600 x 600 dpi, velocità di stampa HP FastRes 1200, velocità fino a 24 ppm simplex, fino a 8 ppm duplex, laser b/n, fronte/retro).
- HP DeskJet 5550c quali stampanti a getto di inchiostro per produttività individuale
- HP OfficeJet 6110 quali stampanti multifunzione per esigenze di segreteria
- HP Scanjet 3530c quali scanne per uso individuale

SERVER

Da una indagine di mercato si è selezionata la famiglia di server PowerEdge prodotti dalla Dell, leader statunitense, di cui sono stati selezionati i seguenti tipi di server:

- Server tower base: server Dell PowerEdge™ 600 SC IDE
 - Chipset ServerWorksGC-SL
 - Processore Intel® Pentium® 4 o Celeron®
 - FSB 533MHz
 - Fornita con tastiera Performance, mouse & floppy disc 3.5"
 - 5 slot PCI, inclusi slot 4x64-bit/33Hz
 - Dell OpenManage Suite (System Management Software)
 - Doppio canale integrato ATA-100 IDE + singolo canale ATA-66 IDE
 - Garanzia Europea 1 anno on-site Next Business Day
 - Processore Intel® Pentium® 4 2.4 con 512K cache
 - Memoria 512MB DDR ECC (1x512MB 266MHz)
 - Disco Fisso 80 GB IDE 7200 rpm 1"
 - Tastiera Dell™ Performance
 - 20/48x IDE CD ROM

- Server tower avanzato: server Dell PowerEdge™ 600 SC SCSI
 - Chipset ServerWorksGC-SL
 - Processore Intel® Pentium® 4 o Celeron®
 - FSB 533MHz
 - Fornita con tastiera Performance, mouse & floppy disc 3.5"
 - 5 slot PCI, inclusi slot 4x64-bit/33Hz
 - Dell™ OpenManage Suite (System Management Software)
 - Doppio canale integrato ATA-100 IDE + singolo canale ATA-66 IDE
 - Garanzia Europea 1 anno on-site Next Business Day
 - Processore Intel® Pentium® 4 2.4 con 512K cache
 - Memoria 1GB DDR ECC (2x512MB 266MHz)
 - 2xDisco Fisso 36 GB SCSI Ultra 3 160 10,000 rpm 1"- 68 pin
 - Controller RAID PERC3/SC 32MB (canali: 1xINT, 0xEXT)
 - Tastiera Dell™ Performance
 - 16x IDE DVD- ROM

- Server rack base: Dell PowerEdge™ 1750 - Server ultra denso standard rack 19" 1U con chassis a facile accesso per la manutenzione, con la seguente configurazione:
 - Processore Intel® Xeon™ 2.8GHz con 512K cache, 533MHz, espandibile a doppio processore
 - 1GB DDR SDRAM (2 x 512 GB 266MHz DIMMs), espandibili a 8GB
 - Due alimentatori ridondanti 275W AC Hot-plug
 - 8x IDE DVD-ROM
 - Doppio HD 36GB 10,000rpm 1" Ultra 320 SCSI
 - Controller hardware RAID 1 SCSI PERC 4/Di embedded RAID (with 128MB of battery backed Cache). 2 channels (1 internal and 1 external)
 - Seconda scheda di rete 10/100/1000 - Intel® 1000XT Copper Gigabit NIC
 - Kit di 4 Post Rack Rail (Rapid Rail) standard rack 19"
 - Assistenza 3 anni on-site (intervento 4 ore solari con continuità 24x7).

- Server rack intermedio: Dell PowerEdge™ 1750 - Server ultra denso standard rack 19" 1U con chassis a facile accesso per la manutenzione, con la seguente configurazione:
 - Doppio processore Intel® Xeon™ 2.8GHz con 512K cache, 533MHz
 - 2GB DDR SDRAM (2 x 1GB 266MHz DIMMs), espandibili a 8GB
 - Due alimentatori ridondanti 275W AC Hot-plug
 - 8x IDE DVD-ROM

- Triplo HD 36GB 10,000rpm 1" Ultra 320 SCSI
 - Controller hardware RAID 5 SCSI PERC 4/Di embedded RAID (with 128MB of battery backed Cache). 2 channels (1 internal and 1 external)
 - Seconda scheda di rete 10/100/1000 - Intel® 1000XT Copper Gigabit NIC
 - Kit di 4 Post Rack Rail (Rapid Rail) standard rack 19"
 - Assistenza 3 anni on-site (intervento 4 ore solari con continuità 24x7).
- Server rack avanzato: Dell PowerEdge™ 2650 - Server ultra denso standard rack 19" 2U, con la seguente configurazione:
- Doppio processore Intel® Xeon™ 2.8GHz con 512K cache, 533MHz
 - 2GB DDR SDRAM (2x1GB DIMMs), espandibili a 6GB
 - Due alimentatori ridondanti Hot-plug
 - 8x IDE DVD-ROM
 - Quadruplo HD 36GB 15,000rpm 1" Ultra 3 160 SCSI
 - Controller hardware RAID 5 SCSI - 128MB PERC 3/DC RAID Controller (channels: 2xINT, 0xEXT)
 - Seconda scheda di rete 10/100/1000 - Intel® 1000XT Copper Gigabit NIC
 - Kit di 4 Post Rack Rail (Rapid Rail) standard rack 19"
 - Assistenza 3 anni on-site (intervento 4 ore solari con continuità 24x7).

WIRELESS

Da un'indagine di mercato è risultato che al giugno 2003 in Italia erano presenti su scala nazionale gli apparati dei seguenti costruttori: Belkin, NetGear, Sitecom. Tuttavia il sito Belkin indicava la scheda PcCard, adatta per l'uso su portatili come "imminente", mentre il sito NetGear non riporta affatto schede di tipo PCI per uso su desktop. Pertanto la scelta dei prodotti è ricaduta sui seguenti modelli Sitecom:

Access point WL-105

Scheda Pc Card WL-100

Scheda PCI WL-110

e successivi modelli per espansione del sistema.

SWITCH

Tra i costruttori leader del mercato, vi è sicuramente 3Com che con il proprio switch di armadio di fascia alta (SuperStack 3 4400) soddisfa i requisiti di cui sopra. Detto sistema consente inoltre una scalabilità verso l'alto tramite lo stacking di più unità e l'interconnessione di più stack con dorsali in gigabit ethernet utilizzando fibra ottica o cablaggio cat.5. Gli switch sono stati aggiornati all'ultimo firmware e sono stati partizionati in vlan trasversali allo stack per consentire la separazione netta del traffico tra le zone gestite dal firewall ed al tempo stesso offrire un sufficiente grado di affidabilità, distribuendo anche in maniera opportuna le prese ridondanti degli apparati su switch differenti.

Tramite questi switch vengono effettuate anche le analisi ed il debug del traffico sfruttando la modalità nativa rawing analysis, per convogliare il traffico entrante uscente di una singola porta verso un applicativo di analisi opensource (Ethereal).

FIREWALL

Tra i costruttori leader del mercato, vi è sicuramente Netscreen che con il proprio firewall Netscreen 25 soddisfa i requisiti di cui sopra. Tuttavia poiché tutti gli apparati Netscreen utilizzano la stessa logica di configurazione, differenziandosi soltanto per le caratteristiche legate alle performance, alle porte e al numero di parametri configurabili, di fatto è possibile un'ampia scalabilità verso l'alto fino ad arrivare a coprire esigenze di una large enterprise.

Per esigenze di modesta entità si è optato invece per la versione Netscreen 5GT.

Infine per l'accesso di utenti mobili via internet tramite tunnel si è scelto il software Netscreen – Remote Secure Client.

I firewall sono stati opportunamente aggiornati alle ultime relase del firmware e configurati per ottenere la separazione del traffico come sopra riportato. In particolare è stato effettuato uno studio delle diverse tipologie di connessioni UDP e TCP che avvenivano tra zone, individuando tra queste le connessioni standard per il corretto funzionamento del sistema operativo e degli applicativi; eventuali connessioni che venivano aperte su porte random sono state esaminate e riconvertite a range fissi in modo da poterle correttamente riconoscere ed abilitare. Ad oggi non risulta traffico non noto tra zone, comunque rimane attivo un sistema di logging di tutto il traffico non riconosciuto o comunque non consentito.

Per quanto concerne la connessione verso internet nel nodo di Pesaro che espone i servizi fruibili (posta elettronica, sito web aziendale, navigazione internet, dns pubblico aziendale, accesso posta elettronica in ssl) il firewall gestisce anche tutta la politica di natting per impedire il riconoscimento della topologia della rete interna; pertanto ad oggi sono utilizzati 4 indirizzi ip pubblici su Pesaro.

Per quanto concerne la gestione dei tunnel vpn tra sedi, l'attuale topologia di rete prevede la connessione vpn fra Pesaro – Roma Marchiafava – Roma Forlanini; inoltre le postazioni mobili si connettono al network ime via vpn tramite il nodo di Pesaro. I tunnel sono costruiti richiedendo alte specifiche di criptazione, ovvero pre-g2-3des-sha per la fase 1 della proposta con scadenza 24 ore e g2-esp-3des-sha per la fase 2 della proposta con scadenza 1 ora. Quando il tunnel è costruito questo viene monitorato tramite messaggi heartbeat e mentre risulta attivo i sottosistemi router dei firewall si scambiano le rotte relativi alle proprie reti lan interconnesse, costruendo di fatto automaticamente la routing table (protocollo ospf)

SISTEMA DI COMUNICAZIONE

Svolta una ricerca di mercato al giugno 2003, un prodotto coerente con quanto indicato nei requisiti tecnici, è risultato essere il sistema NBX prodotto da 3Com, utilizzando i seguenti componenti:

- Call processor / Chassis (tipo NBX100 per sedi gestionali, V5000 per sedi cliniche)
- Interfaccia digital 4xISDN-BRI ovvero PRI per connessioni ISDN
- Interfaccia analog terminal 4x per connessioni analogiche interne
- Business / Basic phones

Detto sistema è stato configurato per gestire le chiamate interne ed esterne e per consentire di effettuare chiamate tra sedi remote usando il tunnel internet (funzionalità virtual tie line). Inoltre è stato adottato il piano di numerazione (delibera 9/03/CIR dell'Autorità per le Garanzie nelle Comunicazioni) per il riconoscimento dei numeri composti uscente e la relativa classificazione in Cos (Class of Service).

Ad oggi risultano attivi circa 10 interni nella sede di Pesaro e 50 interni presso la sede Roma Marchiafava. La sede Roma Forlanini è gestita dal sistema Marchiafava come sede remota in tunnel ip. Tutti gli interni hanno avuto per default la possibilità di utilizzare il sistema centralizzato di segreteria telefonica.

Inoltre per consentire le funzioni di fax server è stato necessario acquisire una scheda professionale modem fax, scegliendo a questo punto il leader di mercato con la massima garanzia di compatibilità tramite certificazione, pertanto si è utilizzato la seguente scheda:

- Brooktrout Trufax200 (supporta 2 linee contemporanee analogiche)

VIDEOPROIETTORE

- Luminosità 1400 ansi lumen
- Risoluzione nativa 1024x768
- Peso inferiore a 3kg
- Connessione VGA 15 poli e relativo cavo
- Borsa tipo trolley (valigetta semirigida con rotelle e maniglione)

UPS APC Smart-UPS 1000VA

- Potenza nominale 600W carico reale
- Autonomia a pieno carico 5 minuti
- Segnalazione livello carico applicato e livello batterie
- Software di controllo / shutdown sicuro per sistemi windows server via porta seriale o usb



ATTIVITA ANALISI E PROGETTO FLUSSI INFORMATIVI /INFORMATICI AREA SANITARIA E AMMINISTRATIVA

Situazione Attuale (pre-Analisi):

La natura dei flussi informativi alla nascita di IME è limitata alle azioni ed operazioni delle singole expertise all'interno delle Direzioni Scientifiche.

La natura dell'istituto e la collocazione del networking organizzativo tecnologico in impongono una caratterizzazione forte della funzione, verso la progettazione e la governance del sistema a Rete.

Il progetto di sviluppo del sistema dei flussi informativi / informatici di IME si propone di cogliere i seguenti obiettivi primari:

- dotare la Fondazione IME di un sistema gestionale integrato, decentrato, accessibile da tutti i punti della rete, atto a supportare la gestione e l'analisi dei dati generati dal processo di cura governato da IME; come rappresentato in sintesi nello schema
- supportare l'attività clinica con l'ausilio delle più avanzate tecnologie informatiche con particolare riferimento alla sperimentazione della gestione dei protocolli clinici;
- realizzare una base dati informativa clinica, storica, consultabile online (previa opportuna ed ovvia abilitazione) su tutta la rete internazionale dell'istituto; finalizzata sia alla documentazione del singolo caso sia all'analisi epidemiologica verso l'intera popolazione trattata
- realizzare un sistema di controllo di gestione che oltre alle viste tradizionali possa garantire la visione di dettaglio sul singolo caso trattato.

Analisi e Sintesi verso l'ottimizzazione :

Le Azioni intraprese sono state orientate a dare spinta e visione organica d'insieme alla totalità dei flussi di informazioni circolanti, diversificandone la gestione per tipologia di informazione circolante:

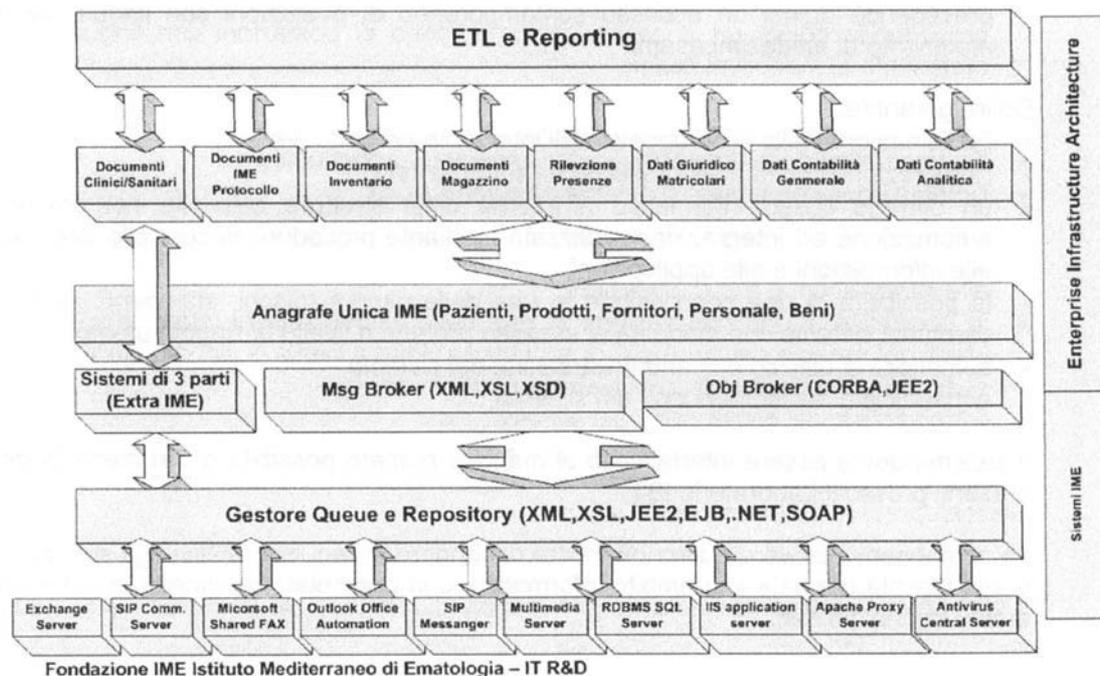
- Analisi e Sintesi flussi informativi Amministrativo/Direzionali
- Analisi e Sintesi flussi informativi Sanitario/Scientifici

E' stato giudicato di primaria importanza il concetto base di:

- forte integrazione tra i due sistemi di informazioni fino alla creazione di una unica fonte di sintesi e analisi dei dati
- orientamento della gestione verso una verticalizzazione dei singoli flussi in termini di dettaglio della informazione gestita, fino alla copertura totale dei fabbisogni degli attori operativi interessati
- Acquisizione di un sistema integrato multipiattaforma che gestisca i flussi delle le informazioni raccolte
- **Modellazione e utilizzo di una struttura dati e di protocolli di scambio dati che seguano standard internazionali de-facto (HL7, CDA), per limitare al massimo le interfacce tra sistemi IME ed esterni.**

Macro-organizzazione Flussi Informativi

IME - Struttura WorkFlow Amministrativo e Sanitario



Il sistema dovrà avere le caratteristiche di:

- integrazione con la piattaforma Enterprise Infrastructure Architecture IME (vedi Progetto Infrastruttura Informatica e Tecnologica IME)
- elevata automazione, con particolare riferimento ai quei settori in cui è possibile l'interfacciamento elettronico con gli strumenti diagnostici finalizzato alla programmazione dei vari job, all'acquisizione dei dati rilevati e alla gestione del controllo qualità;
- gestione globale del workflow di laboratorio sia per attività di routine / urgenza che per attività di studio e ricerca clinica;
- elevata integrazione con gli applicativi di gestione di reparto e di gestione delle immagini (oggetto di separata fornitura nell'ambito della presente gara) per l'interscambio di informazioni (cliniche, amministrative e di percorso) e attività;
- integrazione a livello di workflow e di sistema informatico relativamente alle attività richieste da IME ai laboratori dell'Ospedale San Camillo;
- fruibilità in rete del dato clinico in formato elettronico per consultazione protetta;
- modularità del sistema per ampliamenti ed evoluzioni successive

M

- basata su soluzioni informatiche standard “de jure” e “de facto” e integrabile con sistemi e prodotti software di diversi fornitori;
- essere client/server o web-based;
- distribuita, con il carico elaborativo ripartito tra postazioni e server;
- robustezza, con possibilità di soluzioni di fault-tolerance per minimizzare la probabilità di fermo del sistema.
- Bi-lingua: la lingua utilizzata per quanto riguarda l'applicativo a disposizione degli operatori dovrà essere selezionabile, con almeno predefinite la lingua italiana ed inglese. L'accesso alla base dati dovrà essere indipendente dalla lingua selezionata, prevedendo quindi un accesso contemporaneo di postazioni con lingue diverse in riferimento ai medesimi esami

Dovrà garantire:

- l'automazione delle aree oggetto dell'intervento progettuale;
- l'integrazione con le aree prossime all'automazione;
- un corretto flusso informativo all'interno delle strutture coinvolte nel processo di automazione ed integrazione realizzato mediante procedure di controllo degli accessi alle informazioni e alle applicazioni;
- la possibilità di una condivisione in rete delle risorse (dischi, stampanti, ecc.) tra gli utenti del sistema con modalità di accesso protetto a livello di singolo utente;
- semplicità di utilizzo e di amministrazione del sistema;
- espandibilità dei componenti del sistema.

Il sistema dovrà essere interfacciato al maggior numero possibile di strumenti diagnostici presenti presso il Laboratorio IBT.

Le componenti software dovranno inoltre rispondere ai requisiti relativi agli standard AIPA e alla vigente normativa in ambito informatico, con particolare riferimento alle modalità di archiviazione dei dati.



Analisi e sintesi dei flussi della Gestione Flussi Sanitario/Scientifici

I flussi di Informazioni attualmente circolanti dovranno essere convogliate nel nuovo sistema di gestione delle informazioni che dovrà mirano a supportare e ed ottimizzare organizzativamente un processo di diagnosi e cura prevalentemente protocollare che da un punto di vista **clinico** è già riconosciuto a livello mondiale come modello di riferimento. Sono quindi state effettuate numerose interviste con gli attori e responsabili principali di tale Expertise di altissimo livello Scientifico, nel tentativo di cogliere la massima resa ed il minimo scostamento in termini di risultato scientifico, una volta applicati i flussi informativi su base EIA di IME.

Dettaglio dei flussi Sanitario/Scientifici:

- **Gestione Clinica (Pre/Post TMO, Ricoveri, Day Hospital, Trapianto, Follow-UP)**
- **Gestione IBMT (Esami DNA-RNA, Tipizzazione HLA)**

Gestione Clinica (Pre/Post TMO, Ricoveri, Day Hospital, Trapianto, Follow-UP)

Relativamente alla **Gestione Clinica** i flussi sono strutturati e si evolvono come segue:

- Supporto alle decisioni cliniche
- Garanzia di sistema "always on" data topologia e tipologia della rete
- Backup completo di tutte le sedi e gestione del "disaster recovery"
- Firma digitale su documenti clinici (a livello di API, ovvero collegato a server di terze parti)
- Integrazioni per ciò che riguarda:
 - Richieste / Prenotazioni esami; sia come invio richiesta che come singolo stadio di lavorazione delle richieste:
 - Richiesto
 - Prenotato
 - Cancellato
 - Modificato
 - Accettato (preso in carico dal sistema periferico)
 - Eseguito
 - Refertato
 - Letto
 - Gestione degli alarm e della messaggistica tra i vari stadi di lavorazione
 - Soggetti coinvolti nelle integrazioni:
 - ADT
 - Radiologia RIS, PACS
 - Anagrafe Pazienti (esterne/interne) sia in scrittura che in lettura (con funzionalità come da specifiche presenti paragrafo relativo all'architettura)

- Sistema di gestione Laboratorio IBT (oggetto di separata acquisizione):
 - l'effettuazione di richieste di esami di laboratorio, con visualizzazione del numero di campioni da prelevare e relative modalità, e stampa delle etichette necessarie all'identificazione univoca del campione;
 - la consultazione dello stato di avanzamento degli esami richiesti;
 - la consultazione dei risultati validati (referti, dati, immagini) presenti nel sistema del Laboratorio IBT.
 - In particolare l'applicazione ADT dovrà possedere un modulo funzionale finalizzato al trattamento dei dati relativi al follow-up paziente (per follow-up s'intendono tutte le attività effettuate sul paziente a livello di post trapianto).
 - Tracciabilità del caso lungo tutto percorso di cura con rapido recupero dati clinici / amministrativi / sanitari / Infermieristici
 - Uniformità ed efficacia dell'interfaccia, a livello di comunicabilità, semplicità d'utilizzo.
 - Dettaglio clinico del singolo episodio di cura del paziente
 - Processi di lettura e scrittura non convenzionali:
 - Dettatura vocale, compresa di sistemi audio e training del sistema per tutti gli utenti
 - Barcode per lettura dati - stampa etichette ottimizzata su tutti i campi utili al processo di cura:
 - Amministrativi (materiale farmaceutico, sanitario, ed economale)
 - Clinico/Sanitari (IDPaziente, Cartella Clinica, codice Prestazione)
 - Sistemi di identificazione del paziente (smart-card)
 - Possibilità condivisione di dati clinici da parte gruppi di lavoro e gruppi di discussione organizzati in modo web-based (possibilmente sfruttando infrastruttura rete IME):
 - Documenti firmati digitalmente (referti), dati testuali semplici
 - Gestione immagini diagnostiche e immagini non diagnostiche
 - Audio conferenza
 - Video conferenza
 - Particolarmente per la cura della Talassemia dovranno essere memorizzati e trattati:
 - Dati candidato trapianto (anagrafici, sociali, clinici)
 - Dati candidato donatore (anagrafici, sociali, clinici)
 - Accoglienza e logistica dei familiari / donatori del trapiantato
 - Dati utili per NIT (Nord Italian Transplant), CNT (Centro Nazionale Trapianti) reti epidemiologiche ovvero banca del midollo osseo
- Per *dati sociali* s'intendono:
- Anagrafica di base candidato trapianto/ donatore
 - religione
 - grado di scolarizzazione
 - grado di parentela con donatore e riferimento ad esso
 - lavoro svolto
 - associazione di riferimento del paese di origine
 - particolari esigenze alimentari (dovute a motivi religiosi)
 - particolari condizioni sanitarie/disabilità
- Un'Anagrafe Unica centralizzata che:
 - Determini univocamente il paziente relativamente al caso di cura a livello IME (accoglienza, accettazione, cura, dimissione, follow-up) indipendentemente dalla sede/nodo
 - Comunichi solo attraverso un *message broker* con le terze parti e le applicazioni IME

M

- Scambi messaggi e dati esclusivamente in formato standard (vedi sezione *Piattaforma e Architettura*), tramite gestione di code di messaggi.
- Contenga anagrafiche pazienti, donatori, medici, visitatori, personale IME.
- Possessa robustezza strutturale informatica e sia completamente Fault Tolerant
- Possibilità al personale del servizio Informatico IME di sfruttare a pieno i componenti di ETL, Data Warehousing facenti parte della piattaforma Oracle, per effettuare Analisi sui dati Clinico Scientifici e statistici in maniera autonoma. Ciò sarà possibile ottenendo un insieme di permessi su tabelle e viste, relative ai soli dati non aggregati clinici, amministrativi o di cura in genere; ciò servirà per produrre informazioni utili a conferenze, seminari, e progetti di ricerca. La ditta dovrà fornire anche una documentazione limitata alle tabelle, viste e sui campi che le compongono.

Gestione IBMT (Esami DNA-RNA, Tipizzazione HLA):

- Visualizzazione dello stato di avanzamento della lavorazione per richiesta, per esame e per campione, anche in base all'interfacciamento con gli strumenti diagnostici, e calcolo della data presunta di consegna del referto, con possibilità di modifica manuale con la configurabilità delle giornate di lavorazione in base al calendario.
- Registrazione delle modifiche effettuate per ogni esame, campione, referto, paziente, con indicazione della postazione e del nome operatore.
- Gestione delle priorità degli esami su almeno tre livelli (routine, urgenza, emergenza) su tutto il ciclo produttivo.
- Gestione di modalità manuali in caso di guasto parziale o totale del sistema informatico con reintegro manuale / automatico delle operazioni svolte off-line.
- Accesso protetto a tutti i dati clinici e amministrativi in modalità real-time tramite "viste dirette".

ACCETTAZIONE ESAMI

- Accettazione unica per più laboratori, con configurabilità delle proprietà delle modalità di lavoro in base al laboratorio di destinazione secondo criteri parametrizzabili dall'utente.
- Identificazione univoca dei campioni e gestione della numerazione in modalità automatica / manuale con configurabilità per settore, tipo di contenitore, tipo di paziente, provenienza e destinazione.
- Proposta automatica del numero di campioni in base agli esami richiesti, con differenziazione per provetta, contenitore, ecc, e indicazione sulla modalità di prelievo; completa configurabilità del sistema per questa funzione.
- Stampa diretta dalla postazione di accettazione delle etichette dei campioni, comprendente anche la codifica del campione a barcode; elevata configurabilità dell'etichetta (nei campi utilizzabili e nel layout) anche in base al laboratorio di destinazione.
- Gestione dei campioni sia singoli che multipli per esami anche con più materiali e più sedi corporee.
- Inserimento richieste per esami singoli, multipli, multiprelievo, profili.
- Identificazione univoca del paziente e ricerca tramite campi chiave quali codice fiscale, tessera sanitaria, codice univoco di IME, codice univoco interno di laboratorio, codice di ricovero.

M

- Configurazione dei campi obbligatori per l'accettazione (eventualmente differenziata in prima accettazione e completamento accettazione), personalizzabile in base alla priorità della richiesta.
- Gestione dell'annullamento delle richieste o parti di esse, con indicazione della motivazione.

GESTIONE CAMPIONI

- Gestione del controllo dei campioni in arrivo, anche automatizzata tramite barcode, con indicazione degli eventuali campioni mancanti o non corretti.
- Gestione dell'invio e della ricezione dei campioni sia tra punti di accettazione e laboratori sia tra laboratori differenti.
- Gestione della suddivisione dei campioni da provetta madre a provette figlie con libertà di suddivisione degli esami tra queste; gestione della rietichettatura.

LISTA DI LAVORO

- Gestione del ciclo di lavorazione per fasi di lavorazione, configurabili a piacere, con produzione delle liste di lavoro per ogni singola fase.
- Completa parametrizzazione della modalità di messa in lavorazione degli esami per ogni singola postazione di lavoro (ordinamento manuale, ordinamento per urgenza, ordine cronologico, per provenienza, ecc.).
- Gestione delle modalità di lavoro almeno per flusso continuo e per lotti, senza vincoli di numero di liste e di esami per lista.
- Ridefinizione automatica dei piani di lavoro in base alla presenza di campioni a priorità differente o in base a forzature manuali.
- Visualizzazione immediata dello stato di avanzamento delle liste di lavoro.
- Gestione delle non conformità e assenze, gestione della reinclusione dei campioni non lavorati.
- Disponibilità di vari formati di stampa delle liste di lavoro, in base all'operatività della postazione.

GESTIONE DELLA STRUMENTAZIONE

- Interfacciamento on-line con tutti gli analizzatori in dotazione presso il Laboratorio IBT, con maggior numero possibile di funzionalità abilitate (caricamento lista lavoro, acquisizione risultati / immagini, controllo qualità, controllo stato e parametri interni, ecc.).
- Colloquio con strumentazione in modalità sia batch che real-time.
- Gestione dei risultati multipli, con validazione selettiva (primo, ultimo, a scelta).
- Ripartizione del carico di lavoro su più strumenti.
- Riprogrammazione automatica dei piani di lavoro in base alla presenza di campioni a priorità differente o in base a forzature manuali.

INSERIMENTO RISULTATI, VALIDAZIONE, REFERTAZIONE

- Acquisizione automatica dei risultati clinici dalla strumentazione collegata (comprese immagini laddove disponibili) ed inserimento manuale facilitato (tramite preimpostazione valori di default) per gli strumenti non collegati in ordine selezionabile almeno fra lista di lavoro, richiesta complessiva, esame individuale.
- Valori di riferimento collegati all'età, al sesso allo stato fisiologico (settimana di gravidanza, periodo mestruale, diuresi, peso, altezza, ecc.) con facilità di modifica senza interferire sui dati già archiviati.

- Formule di calcolo liberamente impostabili per i risultati derivati dai parametri analitici ottenuti
- Formule liberamente impostabili per l'ottenimento di dati qualitativi e grafici da parametri quantitativi.
- Refertazione in modalità testo libero, frasi predefinite (con selezione guidata), risultati quantitativi e qualitativi, inclusione di immagini.
- Validazione manuale e automatica in base a filtri di selezione di gruppi di esami omogenei per caratteristiche selezionabili.
- Validazione protetta in base al profilo utente, con più livelli configurabili con diritti di accesso crescenti.
- Evidenziazione dei risultati non standard raggruppabili in base alle proprietà degli esami e dei pazienti.
- Accesso protetto ai risultati non validati.
- Controllo dei valori per range di ammissibilità e patologia, delta-check in valore assoluto e percentuale, per plausibilità.
- Invio automatico allo storico del referto validato.
- Gestione referto parziale, con evidenziazione della parte mancante ed indicazione della motivazione.
- Definizione liberamente configurabile delle stampe referti, selezionabile per singolo esame o per gruppi filtrabili e ordinabili per criteri liberi, con differenziazione degli esami già stampati.
- Referti e valori accessibili anche in formato elettronico (formato ascii, formato Acrobat, formato Excel).

FIRMA ELETTRONICA

- Compatibilità verso i più sicuri sistemi di autenticazione e criptaggio ovvero firma elettronica secondo le più recenti norme AIPA ed internazionali. Integrabile con il sistema di visualizzazione e firma della piattaforma EIA di IME.

GESTIONE MAGAZZINO

- Gestione di più magazzini.
- Gestione anagrafica prodotti, fornitori, tipologie, unità di misura.
- Gestione ordini manuale ed automatico in base a soglie predefinite (es. giacenza minima, cadenze temporali).
- Gestione movimentazione di carico, anche con riconoscimento tramite codice a barre.
- Scarico sia manuale (anche con codice a barre) che automatico in base agli esami effettuati e all'associazione del materiale per tipologia di esame.
- Gestione giacenze e rettifiche di inventario.
- Gestione lotti e relative scadenze.
- Estrazioni statistiche analitiche e sintetiche dei consumi con evidenziazione di budget disponibili.

CONTROLLO QUALITÀ

- Gestione controlli statistico di qualità, in base ai risultati di campioni effettivi e di controllo
- Gestione dei campioni di controllo con impostazione dei valori, dei lotti e delle provenienze dai vari enti certificatori.



- Utilizzo dei campioni di controllo all'interno di liste di lavoro di esami effettivi, con posizionamento manuale (liberamente impostabile) ed automatico (con criterio impostabile); stampa relativa etichetta.
- Archiviazione di tutti i risultati dei campioni di controllo, con accesso ai dati distinti dagli esami effettivi.
- Estrazioni statistiche (fruibili con architettura IME EIA).

ANAGRAFE

Dovrà essere sviluppata l'integrazione dell'anagrafe locale con il database anagrafico centrale di IME

Le funzionalità attivate tramite processi automatici dovranno almeno essere:

- recupero delle informazioni di pazienti già presenti in anagrafe centrale non presenti nell'anagrafe locale;
- recepimento automatico delle modifiche effettuate in anagrafe centrale;
- inserimento di nuovi pazienti e modifiche di esistenti da sistema locale a centrale;
- funzionalità di fusione dei pazienti duplicati sia in modalità indipendente (selezione su locale tramite apposito tool) che in relazione ai raggruppamenti effettuati nell'anagrafe centrale

Potenziali integrazioni tra Flussi Sanitari e Amministrativi

Si considerano associate le integrazioni tra flussi che coinvolgono il percorso di cura del paziente (Patient Workflow) nei diversi ambiti del percorso interno all'universo IME. Nel caso di integrazione con flussi provenienti da terze parti, si considerano diversi livelli integrazione; In ordine crescente di complessità e integrazione con l'infrastruttura essi sono:

- **Data Level:** realizzato tramite estrazione, manipolazione/trasformazione, routing e injection di dati utilizzati dalle differenti applicazioni
- **Application level:** realizzato tramite API (Application Program Interface) utilizzando messaggistica
- **Business Process Level:** realizzato manipolando direttamente il *Patient Workflow* tramite applicativo che aggiorna e integra i differenti sistemi con dati consistenti (prenotazioni su più servizi, aggiornamenti anagrafici, aggiornamenti clinici, aggiornamenti infermieristici, tracking, logging, allarmi)

Verso flussi di terze parti, si richiede un'integrazione a livello di *Business Process Level*, tra i moduli del sistema e dove ciò sia fondamentale per determinare il Patient Workflow: dato l'ambito di ricerca IME è di fondamentale interesse l'integrazione con i flussi del Laboratorio IBT che obbligatoriamente devono essere di tipo "Business Process Level".

Verso sistemi di terze parti con dati e informazioni non direttamente coinvolti con il Patient Workflow si richiede un'integrazione a livello di *Application Level* utilizzando scambio di messaggistica a livello di API.

In casi sporadici di evidente impossibilità di integrazione verso sistemi di terze parti che abbiano:

- Evidenti impossibilità tecniche (gap tecnologico elevato dovuto a obsolescenza del sistema terzo)
- impossibilità di collegamento continuativo con rete IME
- non manutenibilità del sistema da integrare

si richiede un'integrazione a livello di *Data level* con realizzazione di sistemi di scambio messaggistica e gestione delle code in formato standard (XML, XSL, DICOM, HL7, ebXML, IHE).

Ove ci sia una banda non elevata si richiede compatibilità e integrazione con il protocollo IEEE 1073.

In tutti i suddetti casi, le informazioni e gli oggetti devono essere trasmessi:

- in tempo reale, tramite messaggi al sistema di gestione delle code
- in differita, tramite messaggi al sistema di gestione delle code.

Non sono ammesse integrazioni "off-line" (es. su supporto magnetico).

E' necessario prevedere integrazioni con flussi provenienti da:

- soggetti nazionali ed internazionali per rete epidemiologica
- soggetti nazionali per rete NIT
- soggetti nazionali per rete CNT

Dettaglio degli strumenti finalizzati alla gestione dei Flussi Sanitari

- a) software applicativo (licenze d'uso e assistenza necessaria alla configurazione) per gestione di:
 - Gestione processo clinico in ottica di PWF (patient work flow);
 - Archiviazione informatizzata della documentazione clinica in ottica EPR (Electronic Patient Record) in repository storico;
 - Gestione accettazione amministrativa
- b) Software di ambiente
- c) formazione;
- d) avviamento;
- e) giornate uomo per adeguamenti e personalizzazioni volti a realizzare:
 - Integrazioni con applicazioni gestionali secondo standard HL7 e standard di processo IHE
 - Integrazione con diagnostiche cliniche finalizzate all'acquisizione degli output (es. immagini secondo standard DICOM)
- f) hardware server necessario al funzionamento del sistema proposto in outsourcing, preferibilmente in ASP, con garantiti livelli di servizio di supporto in h24 7g7.
- g) Giornate uomo per adeguamenti e personalizzazioni per ricerca e sviluppo del sistema nella misura ritenuta dal fornitore necessaria alla modulazione ed allo sviluppo dei propri prodotti o allo sviluppo di prodotti ad hoc per la Fondazione IME.
- h) Hardware e periferiche atti alla scrittura/lettura "non convenzionale" (smart card; barcode, sistema dettatura vocale)
- i) Middleware di integrazione
- j) un applicativo software in rete per la gestione operativa del laboratorio ai fini diagnostici, la gestione e l'archiviazione dei dati clinici anche provenienti da centri specializzati esterni a IME, la gestione degli studi di settore finalizzati ad attività di ricerca, anche in collaborazione con centri esterni ad IME;
- k) il collegamento e interfacciamento delle apparecchiature di analisi in dotazione al Laboratorio IBT con il sistema proposto
- l) Middleware di integrazione con il sistema "PWF";

- m) gli opportuni apparati hardware necessari alla operatività e automazione del laboratorio.
- n) Sistemi di lettura/scrittura non convenzionali
- o) lettori di codici a barre;
- p) stampanti di etichette comprensive di codice a barre per etichettatura provette, barattoli e sacche, considerando anche le problematiche relative alla conservazione a bassissima temperatura;
- q) stampanti per etichettatura vetrini
- r) stampanti in formato A3;
- s) stampanti ad alto volume di stampa;
- t) fotocamere per acquisizione immagini da microscopio;
- u) convertitori di interfaccia / protocollo per collegamento in rete della strumentazione.
- v) Dispositivi hardware (lettori smart-card, scanner evoluti) atti ad interfacciare il sistema con sistemi di firma elettronica.

Data la polverizzazione di risorse e di siti lungo una dimensione mediterranea si sceglie di adottare una piattaforma su base fortemente distribuita.

Standard architeturali per la gestione dei flussi Sanitari

Si è giunti a conclusione che i flussi Informativi dovranno possedere:

- Un'architettura di vocazione distribuita basata su EIA (Enterprise Infrastructure Architecture)
- Possedere strumento di modellazione / manutenzione del workflow a livello di interfaccia utente (oggetti, azioni, eventi, fatti, allarmi, interrogazione dati)
- Utilizzare una piattaforma:
 - Architeturalmente *clustered broked* escludendo la base *point-to-point* per eccessivo traffico generato e la *Msg-bus* per le caratteristiche del mezzo di trasporto troppo varie e discontinue come servizio offerto
 - Di tipo *queued* (gestendo le code viene meno il problema della connettività di rete)
 - Temporalmente *asincrona* (il produttore ed il consumatore del messaggio possono non essere in linea contemporaneamente)
 - *Loosely coupled* (l'entità non chiama direttamente metodi o funzioni dell'altra entità contattata ma si appoggia ad un broker)
 - *Sicura* ovvero il messaggio deve essere memorizzato in un repository fino a che sia avvenuta la spedizione con successo
- Essere modellabile con strumenti *platform independent* che possano permettere cambiamenti di strategie senza ridiscutere la base della piattaforma
- Sopportare senza tempi eccessivamente lunghi, le differenti larghezze di banda e le instabilità di connessione della rete IME, producendo interrogazioni con tempi di risposta accettabili (vedi specifiche rete IME).
- Possedere interfaccia, sia a livello utente, che a livello manutentivo, completamente web based per quindi ridurre costi di manutenzione e di gestione dei possibili client eterogenei. Saranno valutate con maggior favore le proposte di soluzione in tecnologia web nativa.
- Essere web client compliant con i più diffusi browser in commercio:
 - Microsoft Explorer
 - Netscape

- Opera
- Permettere una distribuzione dei dati su base internazionale mantenendo sugli oggetti scambiati:
 - Sicurezza (organizzata per: nodo, struttura, dipartimento, reparto, utente)
 - Privacy
 - Consistenza dei dati
 - Gestione delle transizioni
- Possedere una gestione multilinguistica a livello di interfaccia: Italiano ed Inglese.
- Effettuare interrogazioni su differenti nodi in modo trasparente
- Essere completamente integrata con una o più piattaforme di sviluppo standard distribuite allo stato dell'arte:
 - J2EE / EJB (Java 2tm)
 - CORBA
 - .NET (SOAP)
- Essere scalabile fino a 25 nodi clinici IME
- Garantire compatibilità totale con strutture attualmente standard *de facto* internazionali (CORBA, XML, XSL, XSD) a livello di:
 - protocolli di messaggistica tra oggetti e code
 - struttura oggetti facenti parte della piattaforma
 - interfacce, data dictionary / data schemas
- Essere compatibile totalmente con protocolli di scambio dati e standard internazionali in ambienti clinico/sanitari ovvero:
 - HL7 per la messaggistica tra oggetti, ed IHE
 - Scambio documenti sanitari in architettura CDA
 - CORBA, XML, XSL
 - JDBC, ODBC, JMS
- Scambiare dati testuali in formato XML, o in casi da definirsi particolari ANSI-TXT, PDF, RTF, PostScript, W3C-REC-HTML40
- Scambiare le immagini cliniche/diagnostiche in standard DICOM. Per altri ambiti diagnostici e non (ove non esista validazione su standard DICOM) essere di formato JPG, TIFF, PNG.
- Essere compatibile verso i più sicuri sistemi di autenticazione e criptaggio ovvero firma elettronica secondo le più recenti norme AIPA ed internazionali; quindi utilizzare:
 - MIME Object Security Services (MOSS)
 - Secure socket Layer (SSL)
 - Digital Signature Standard (DSS)
 - Secure Hash Standard (SHA-1)
 - Kerberos, DCE-SS 1 Kerberos Network Authentication Service (V5)
- Prevedere strumenti di *Instant Messaging* fortemente integrati con la gestione del Patient Workflow (SIP, H.323, IEEE 1073)
- Utilizzare Oracle come suite di prodotti lato server. Il motore RDBMS, ETL, Data Warehousing ed OLAP deve essere, per le sue caratteristiche di integrazione su più ambienti e piattaforme, Oracle Application Server. In particolare per evitare problemi di assistenza da parte di Oracle Corporation su versioni obsolete, si richiede perlomeno l'utilizzo della Suite dalla versione 9i.
- Possedere una forte impostazione verso il trattamento dei dati relativamente ai protocolli di cura relativamente alle Emoglobinopatie che al trapianto di midollo osseo nella cura della Talassemia;

- La natura dei dati circolanti sarà di tipo DMMD ovvero:
 - Testuali (clinici, amministrativi, sanitari, infermieristici)
 - Immagini
 - Newsgroup, mailing list, instant messaging
 - Video conferenza

Stato Avanzamento:

La fase di Progettazione è terminata in Marzo 2004.

La fase di redazione del Capitolato tecnico finalizzata all'acquisto del sistema è stata terminata in Maggio 2004.

La Direzione Generale ha attualmente in carico la fase di redazione del Bando di Concorso la Gara di Aggiudicazione della fornitura del servizio/bene.

Successivamente a tale operazione, si provvederà all'affiancamento della ditta Fornitrice per la fase di installazione, personalizzazione, collaudo, formazione utenti, mandata a regime.

PA

Analisi e sintesi dei flussi della Gestione Flussi Amministrativi

I flussi Amministrativi, come già detto, dovranno coprire capillarmente in termini di funzione tutti i dettagli di gestione routine e di eccezione.

Nel contempo dovranno limitare al massimo la ridondanza di dati e di operazioni di inserimento, integrandosi fortemente con il contesto sanitario sfruttando la piattaforma comune IME.

Di minore complessità in termini di analisi e sintesi rispetto i flussi Scientifico/Sanitari questi ultimi sono stati diversificati in:

Diversificata la fase di analisi per ogni area:

- Economato e Magazzini, di seguito **EM**
- Gestione Contabilità (Economico Patrimoniale, Fatturazione, Analitica), di seguito **GC**
- Cespiti e Inventario di seguito **CI**
- Risorse Umane (Rilevazione Presenze, Giuridico Matricolare, Economico Contabile) di seguito **RU**
- Segreteria (Protocollo, Acquisizione Ottica, Delibere, Firma Digitale) **SEGR**
- Controllo di Gestione, di seguito **CG**

Dettaglio dei Flussi Amministrativi

Le funzionalità del sistema di gestione delle informazioni mirano a supportare e ad ottimizzare organizzativamente un processo gestionale amministrativo e di controllo, sulla base di una struttura con volume medio in termini di transazioni, ma disperso in posizione geografica e tecnologica.

Tale sistema di gestione delle informazioni ha come fine quello di convergere ad una unica struttura di controllo e sintesi contabile direzionale per processi.

In termini funzionali dividiamo il sistema in:

Economato e Magazzini

- Tracking e controllo dei beni/servizi durante le fasi di :
 - Fabbisogno
 - Richiesta
 - Stoccaggio
 - Distribuzione ai nodi IME
- Gestione richieste con gestione profilo per nodo ed utente (permessi su visualizzazione, creazione, eliminazione, modifica ecc.);
- Gestione del conto economico di acquisto (integrazione con **GC**);
- Gestione magazzini per tipologia, dislocazione (centrali e periferici) interna e relativo tracking della movimentazione intra-IME;
- Gestione della movimentazione di magazzino (acquisto, scarico a magazzino/servizio, gestione produzione galenica interna); possibilità di inserimento dati in modalità non convenzionale (bar-code);

- Gestione del concetto di *magazzino* all'interno di un *centro di acquisto*;
- Controllo stato fatturazione forniture (integrazione con **GC**);
- Gestione fattore produttivo del prodotto (integrazione con **CG**);
- Gestione del Centro Di Costo (integrazione con **CG**);
- Gestione del Fattore di Acquisto e quindi dei contratti relativi agli ordini (integrazione con **CG**);
- Gestione della catena *progetto-contratto-ordine* con attribuzione di limiti di spesa e controllo su tutta la catena medesima e sugli attori;
- Gestione della anagrafe prodotti rispondente a caratteristiche IME (anagrafe prodotti gestionale, farmaceutica, scientifica in generale), possibile aggiornamento automatico con sistema anagrafico CODIFA o equivalente;
- Gestione del concetto di package / kit (prodotti codificati singolarmente raggruppati a fini di distributivi);
- Calcolo delle giacenze e inventario e produzione documenti inventario secondo piattaforma EIA;
- Gestione dei Listini Fornitori finalizzato al calcolo dei costi medi di periodo e ultimi (integrazione con **CG** e **GC**);
- Integrazione con piattaforma EIA di IME per la gestione e spedizione ordinativi via FAX (Microsoft Shared FAX);
- Gestione delle richieste di materiale da parte dei nodi IME e gestione dei limiti di spesa per budget trasversale o verticale;

Gestione Contabilità

- Gestione divisa di conto della contabilità
- Funzioni immediate di passaggio tra valute, considerando la internazionalità del dominio fornitori IME
- Gestione Conto Economico per Centro di Costo o Area Divisionale (integrato con **CG**);
- Controllo voce di spesa fuori delibera;
- Gestione registri IVA: stampa riepilogativa, Prospetto di Liquidazione, Riepiloghi dichiarazione IVA annuale;
- Differenziazione permessi in visualizzazione, creazione, eliminazione di Documenti Contabili per profilo utente;
- Gestione dei movimenti contabili integrata con moduli **EM, CI, CG**.
- Gestione modello 770 (importazione massiva da supporto memorizzazione /compilazione, stampe conformi ministero su supporti memorizzazione)
- Modulo del piano dei conti / piano dei centri, integrato con **CG**
- Modulo dei fattori produttivi, integrato con **CG**
- Modulo stampa dei prospetti bilancio confrontabile con bilanci di previsione
- Movimenti di cassa (entrata/uscita) con gestione previsione E/U di cassa
- Gestione delle delibere (impegno di spesa per Conto economico o per Delibera e relativi limiti da **CG**)
- Gestione del Sostituto d'Imposta: gestione delle causali, creditori, scritture contabili, stampa certificati)
- Modulo Fatturazione (inserimento, emissione, stampa, con impostazione anagrafica in linea alla vocazione internazionale di IME)
- Gestione automatica della liquidazione fatture che hanno corrispondenza di ordine-bolla-fattura tramite stampa di distinte.

Cespiti e Inventario

- Gestione *bene singolo* o *aggregazione di beni* per tipologia:
 - Tecnica (assemblati, accessori, manutenzioni evolutive)
 - Fiscale (conto patrimoniale, ammortamento, centro di responsabilità)
 - Di acquisizione (donazioni, lasciti, acquisto ecc..)
- Gestione movimentazioni (acquisizioni, trasferimenti, ammortamenti);
- Gestione scheda tecnica dettagliata, utile a tipologie di bene clinico-scientifico;
- Gestione del *collaudo bene acquisito* a livello formale e giuridico (inserimento note, riferimenti, documenti formali);
- Gestione *ammortamento bene* (recupero, ammortamento anticipato) e delle evoluzioni del bene (vendita, dismissione, fuori uso, variazione di valore);
- Stampe e report (Verbali, Inventari, Riepiloghi ammortamento, Registri, Giornali)
- Integrazione con **CG, CI, EM** riguardo:
 - Acquisti (compilazione automatica anagrafica bene da ordini, acquisto, fatturazione, inventario)
 - Quote ammortamento calcolate per bilancio
 - Piano dei centri di costo
 - Delibere di acquisizione beni per progetto

Risorse Umane (Rilev. Presenze, Giuridico Matric., Econom. Contabile)

- Gestione delle funzionalità di verifica posizione individuale
 - completamente via Web, con funzione di sgravio del carico di lavoro verso l'Ufficio Personale e la riduzione drastica ovvero eliminazione dei punti di ascolto per ogni sede):
 - *Situazione anagrafica* (residenza, domicilio, carico familiare, modalità correnti accredito stipendio, timbrature)
 - *Situazione contabile* (composizione degli elementi fissi di retribuzione, competenze fisse, debiti, ritenute, indennità/competenze maturate, maturazione ferie)
 - *Situazione fiscale* (quota imponibile, dettaglio ritenute fiscali)
 - *Stampa autonoma* dei layout dei più comuni certificati (CUD, cedolino orario), o dichiarazioni (cambio residenza, straordinario)
- Gestione Economica
 - Modulo di Presenza/Assenza:
 - Controllo numerico disponibilità organica
 - Calcolo periodo retributivo
 - Indicazione specifica dell'assenza/aspettativa
 - Anzianità utile/pensionabile
 - Indicazione del Centro di Costo di appartenenza
 - Gestione dei contratti nazionali, particolari e consulenze.
 - Gestione voci retributive (modifica, memorizzazione, associazione a periodi temporali, ricalcolo e conguaglio su diversi periodi)
 - Calcolo della spettanza e conguagli anche di periodi di rinnovi di contratto scaduti

- Calcolo/Conguaglio arretrati periodi precedenti (considerando rinnovi di contratto, variazione di indennità integrativa speciale, passaggi di livello o qualifica
- Gestione dell'impegno di spesa per unità operativa e per progetto (integrazione con **CG** e **GC**)
- Storicizzazione dell'inquadramento e dei valori del dipendente durante il suo percorso e le sue fasi evolutive funzionali all'interno della Fondazione IME
- Differenziazione del trattamento previdenziale a secondo dell'Istituto associato al dipendente (fiscale, previdenziale, assistenziale)
- Modulo Gestione Paghe
 - integrazione con **GC** per gestione pagamenti (di dettaglio e totalizzato) ed ai fini di gestione bilancio
- Gestione della dotazione organica
 - Anagrafe unica per dipendenti e collaborazioni occasionali, con integrazione *forte* verso anagrafica IME su base EIA
 - Pianificazione delle risorse sulle sedi (integrazione con **CG**)
 - Gestione cessazioni servizio
- Gestione modello pensionistico INPDAP Ministeriale (per personale italiano)
- Gestione specifica delle Convenzioni IME e delle Collaborazioni in termini Economici, e di rilevazione presenze
- Modulo di integrazione con marcatempo con collegamento via TCP/IP
 - Tracciabilità del codice del marcatempo per localizzazione timbratura
 - Formato importabile direttamente dalla Gestione Economica e personalizzabile a livello di singolo marcatempo in funzione delle posizione geografica e del formato magnetico del badge
 - Gestione particolare del fuso orario delle sedi e dell'ora legale
 - Possibilità di buffering delle timbrature con scarico differito per motivi di connettività
 - Gestione dei profili orari relativi a specificità di posizioni funzionali, sede, settore di attività, causale di timbratura.

Segreteria (Protocollo, Acquisizione Ottica, Delibere, Firma Digitale)

La funzione del modulo è quello di provvedere alla tenuta del protocollo unico per la registrazione dei documenti in entrata ed in uscita della Fondazione IME. Il fine è organizzare le procedure di accesso agli atti ed alle informazioni e l'acquisizione ottica dei documenti, realizzando condizioni per l'implementazione del flusso informativo e documentale su tutta la rete IME (quindi a livello Mediterraneo). Il modulo si interfacerà obbligatoriamente con il sistema di Firma Digitale IME oggetto di separata fornitura.

L'applicazione ad un punto di vista funzionale possiederà:

- Interfaccia web based in linea con il sistema *Enterprise Infrastructure Architecture* di IME.
- Integrazione forte con gli strumenti di Office Automation IME su piattaforma Microsoft Office System
- Gestione Protocollo e Delibere

- Gestione *Documenti in Arrivo*: mantenimento sequenza dei documenti in arrivo, catalogazione per dipartimento/tipologia/oggetto;
 - Gestione *Assegnazione ai Centri di Responsabilità* e attribuzione caratteristiche univoche al documento: numero, data, mittente, oggetto, protocollo doc. ricevuto, allegati.
 - Gestione dei *Profili di visualizzazione e/o memorizzazione* dei documenti e di criptaggio dei medesimi (vedi DL. 196 del 2003 e cap. 5.1 *Autenticazione e criptaggio*)
- **Acquisizione Ottica**
 - Scanning del documento
 - Codifica e quindi lettura/scrittura numero protocollo con barcode
 - Formato di memorizzazione dei documenti esportabile in formati standard
 - Compatibilità con hardware e driver di periferica appartenenti alla piattaforma Microsoft Windows
 - Sistema di riconoscimento ICR ovvero OCR per importazioni di testi da immagini raster
 - **Firma Digitale**
 - Interfaccia richiesta verso entità fornitrice di sistemi di validazione e firma digitale secondo standard AIPA e secondo il Piano di Sicurezza Informatica di IME.
In particolare si richiede coerenza formale e compatibilità con le normative Italiane e comunitarie:
 - Art. 15, comma 2 - legge n. 59 del 15/03/1997
 - D.P.R. n. 513 del 10/11/1997
 - D.P.C.M. 08/02/1999
 - D.P.R. n. 445 del 8/12/2000
 - D.LG 23 gennaio 2002
 - Direttiva 99/93/CE
 - **Tracking del documento dall'arrivo nella cassetta postale, al percorso lungo le entità interne ad IME, alla definitiva archiviazione e storicizzazione ovvero:**
 - Modalità e tempi di consegna (invio/ricezione)
 - Rintracciabilità di tutti i documenti cui il medesimo si riferisce (con automazione minima di associazione a livello di oggetto o destinatario)
 - Sistema di messaggistica (notifica) tra Centri di Responsabilità collegato alla Lettura/Presenza in carico/Archiviazione dei documenti durante il loro percorso;

Controllo di Gestione

In termini ideali non è richiesto un prodotto, vero e proprio ma una console di collegamento, e una struttura dati unificante tutte le applicazioni (*GC, EM, CI, RU*) a livello di codifica concernente i principali parametri utili alla programmazione e controllo. Dovrà vigere possibilità di accesso a viste/tabelle con dati non aggregati, e il tutto dovrà essere documentato adeguatamente tramite diagrammi *ER* o formalismo equivalente.

Le viste/tabelle potranno essere in sola visualizzazione ma dovranno contenere, data l'integrazione con EIA IME e dati coerenti e consistenti. Le viste/tabelle

dovranno essere oggetto di analisi in termini di ETL e successivo Mining ed OLAP processing nella piattaforma EIA di IME.

Caratteristiche comuni di Struttura Dati e di Messaggistica

In termini comuni a tutti i moduli il sistema Informatico informativo dovrà possedere:

- Anagrafe unitaria riguardo:
 - Magazzino Economico (beni, servizi, cespiti)
 - Magazzino Farmaceutico (CODIFA, farmaci, presidi, materiale sanitario)
 - Anagrafe Matricolare Personale (dipendenti, libera prof.)
 - Entità terze (fornitori corrieri, logistica dei familiari/donatori)
- Anagrafe Integrata / integrabile con l'anagrafe pazienti del sistema PW e EPR utilizzando la stessa piattaforma EIA, col fine di realizzare un DSS.
- Garanzia di sistema "always on" data topologia e tipologia della rete
- Backup completo di tutte le sedi e gestione del "disaster recovery"
- Integrazione firma digitale su documenti amministrativi (a livello di API, ovvero collegato a server di terze parti in ApplicationServiceProvider)
- Tracciabilità dell'oggetto amministrativo (prodotto / servizio / bene / documento / dipendente), lungo tutto percorso amministrativo con rapido recupero dati amministrativi e di controllo
- Uniformità ed efficacia dell'interfaccia, a livello di comunicabilità, semplicità d'utilizzo.
- Processi di lettura e scrittura non convenzionali:
 - Dettatura vocale, compresa di sistemi audio e training del sistema per tutti gli utenti
 - Barcode per lettura dati - stampa etichette ottimizzata su tutti i campi utili al processo amministrativo
 - Sistemi di identificazione personale (smart-card, badge)
 - ICR o OCR
- Scambio dati con applicazioni di terze parti e applicazioni IME non amministrative esclusivamente tramite formato standard (vedi sezione *Piattaforma e Architettura*) ovvero tramite gestione di code di messaggi (message broker).
- Possibilità al personale del servizio Informatico IME di sfruttare a pieno i componenti di ETL, Data Warehousing facenti parte della piattaforma ETL / OLAP, per effettuare Analisi sui dati Clinico Scientifici, Amministrativi e statistici in maniera autonoma.

Stato Avanzamento:

La fase di Progettazione è terminata in Marzo 2004.

La fase di redazione del Capitolato tecnico finalizzata all'acquisto del sistema è stata terminata in Maggio 2004.

La Direzione Generale ha attualmente in carico la fase di redazione del Bando di Concorso la Gara di Aggiudicazione della fornitura del servizio/bene.

Successivamente a tale operazione, si provvederà all'affiancamento della ditta Fornitrice



per la fase di installazione, personalizzazione, collaudo, formazione utenti, mandata a regime.



PROGETTO DI RICERCA PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE APPLICATIVO GESTIONE SPERIMENTAZIONE PROTOCOLLI CLINICI

Sistema Gestione WorkFlow nella Sperimentazione Protocolli Clinici

Il progetto nasce con l'obiettivo di compensare la vacanza di tutte quelle automazioni sui dati e le informazioni clinico / organizzative lungo il workflow nella realtà IME a livello di sperimentazione dei protocolli clinici. Tali informazioni sono notoriamente "verticali" e dispendiosamente adattabili, in termini di tempo, ad ogni realtà di nodo IME convenzionato.

Per agevolare e non interrompere il flusso di dati a breve termine sulla attività di sperimentazione e cura di IME, in attesa che parta l'acquisizione del Sistema Informatico di Patient WorkFlow (progetto facente parte del sistema clinico del nodo Romano di IME ancora in attesa di essere bandito a gara) si è proceduti nel tentativo di creare una piattaforma unica, leggera, che cresca parallelamente alle realtà di ogni nodo IME e converga verso una sintesi clinica unica di tali dati, compatibile con il progetto di Patient WorkFlow.

Tale piattaforma NON SOSTITUISCE il software Sanitario di nodo IME, ma convoglia rapidamente dati clinici di sperimentazione e cura in un Repository compatibilmente con gli Standard della piattaforma EIA di IME [Fig. 1].

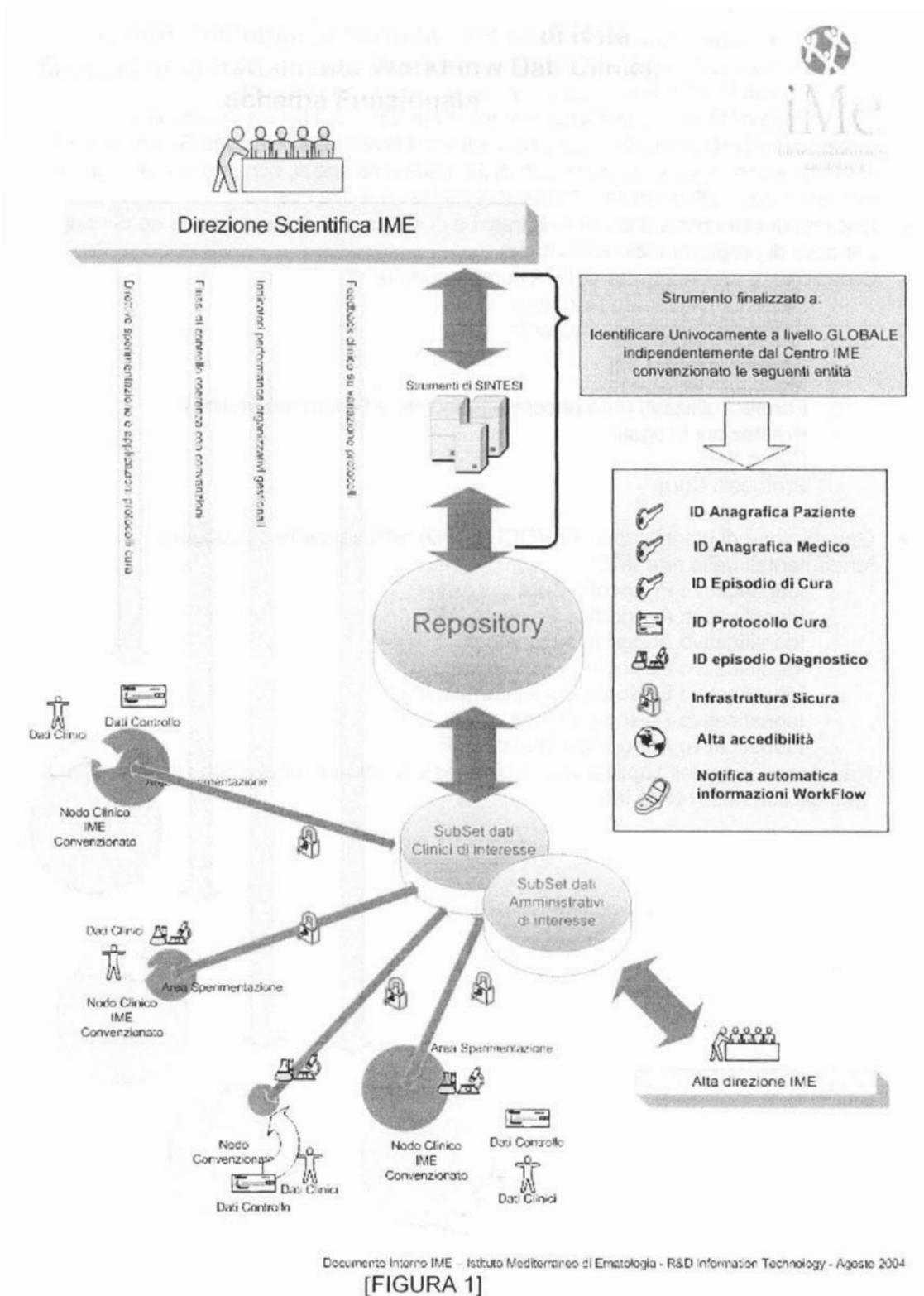
Prerequisiti di Progetto:

Tale progetto sperimentale deve possedere prerequisiti di:

- Rapido accesso da fonti esterne e con connettività a bassa larghezza di banda
- Indipendenza dalla tipologia di client connesso
- Interfaccia coerente con il concetto di WorkFlow clinico
 - Gestione workflow episodi clinici
 - Accettazione/Ricovero
 - Schede Terapie Cliniche
 - Schede Infermieristiche
 - Gestione workflow episodi organizzativi
 - Gestione contatti
 - Accettazione Segreteria Scientifica
 - Colloquio Segreteria Scientifica
 - Prima Diagnosi
 - Gestione workflow esami laboratorio IBMT relativi a
 - Esami DN/RNA
 - Tipizzazione HLA

- Attecchimento FISH
 - Monitoring remoto visivo delle aree sterili
 - Possibilità di comunicazione video ed audio con i pazienti
 - Possibilità di comunicazione video ed audio con il personale medico
- Sistema di Allerta, e Notifica sui vari stadi identificati dalla Direzione Scientifica IME, verso gli Attori, anch'essi identificati dalla medesima entità, con fine di agevolare e rendere rapido il fluire delle informazioni necessarie alla ricerca.
- Sistema di estrazione dati amministrativi e di sintesi riguardo performance di nodo per area di programmazione/controllo.
- Creazione di una Anagrafe UNICA comprendente:
 - Paziente Candidato Donatore
 - Paziente Candidato Trapianto
 - Medico interno IME
 - Medico esterno IME
 - Farmaci utilizzati (non ancora agganciata a Prontuario on-line)
 - Prestazioni Erogate
 - Centri IME
 - Protocolli Cura
- Generazione di identificativi UNIVOCI (GUID) relativamente agli oggetti fondamentali della rete IME:
 - Identificativo Protocollo Cura
 - Identificativo Anagrafica Paziente IME
 - Identificativo Anagrafica Donatore
 - Identificativo Episodio Cura Clinico
 - Identificativo Episodio Cura Infermieristico
 - Identificativo Episodio Esame
 - Identificativo Anagrafica Medico IME
- Rapido sviluppo dell'applicativo e rapida fase di start-up, finalizzato alla immediata applicabilità nella realtà IME.





ky

Piattaforma utilizzata:

La piattaforma si basa sulla piattaforma EIA di IME (vedi paragrafo relativo alla piattaforma EIA):

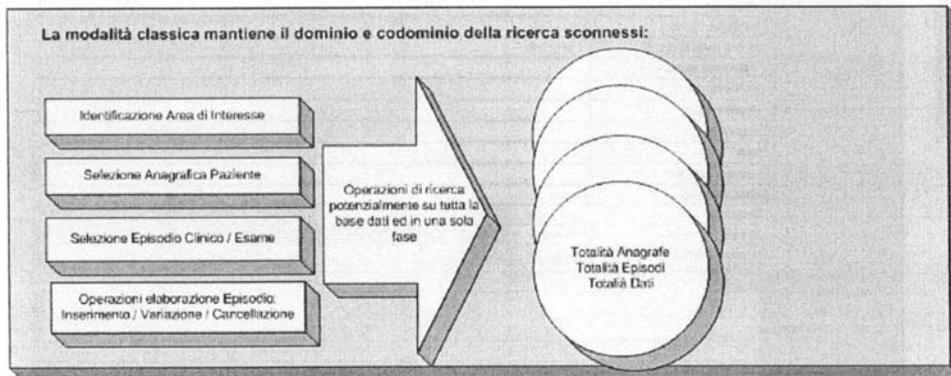
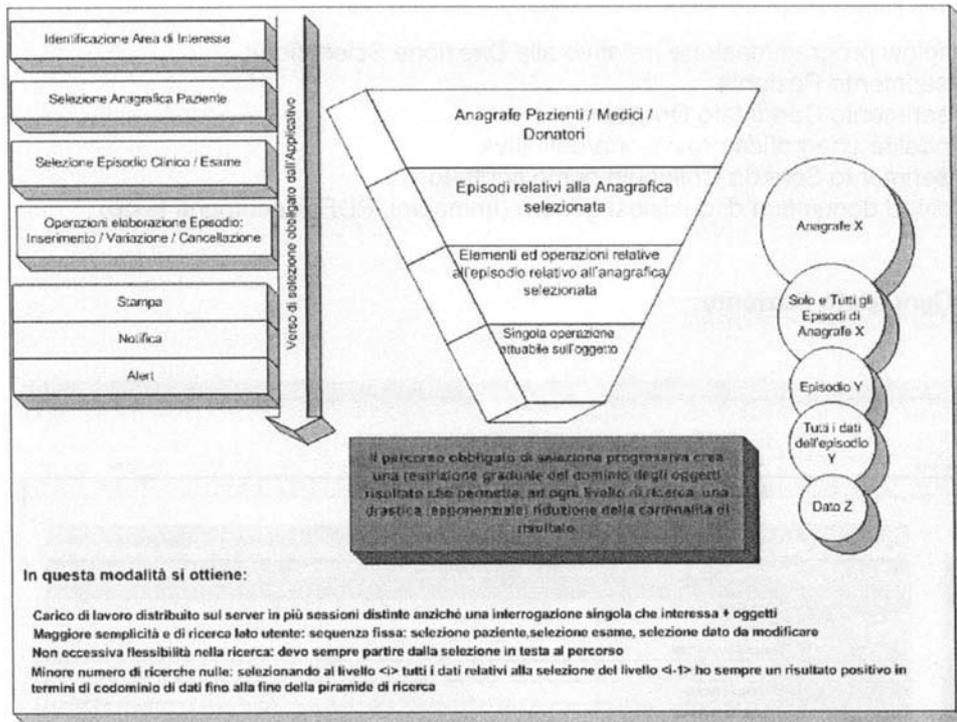
- Infrastruttura di rete sicura
- Piattaforma Microsoft per gestione Office Automation, SIP (communication services), e Collaboration objects
- Piattaforma Microsoft Server 2003 e Internet Information Server per l'hosting del sistema gestionale
- Politiche profilazione utente basate su Microsoft Active Directory 2003
- Motore OLAP e RDBMS Microsoft SQL Server 2000
- Interfaccia client basata su standard compatibili con piattaforma EIA IME (HTML W3C nativo ed XML per lo scambio dati)
- Piattaforma di sviluppo Microsoft Visual Studio 2003, senza utilizzo di .NET o API specifiche per client

Funzionalità:

- Workflow programmazione (relativo alla Direzione Scientifica):
 - Inserimento Paziente
 - Inserimento Donatore
 - Modalità anagrafica provvisoria/definitiva
 - Inserimento Scheda Colloquio primo contatto
 - Upload documenti di qualsiasi genere (Immagini, PDF, Documenti testo)
- WorkFlow area IBMT:
 - Inserimento Esami DNA
 - Inserimento Esami RNA
 - Inserimento Tipizzazioni HLA
 - Inserimento Livelli di Attecchimento
- WorkFlow area Clinica:
 - Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero
 - Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Clinica
- WorkFlow area Infermieristica
 - Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero
 - Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Infermieristica
- Stampe e Report relative allo stato avanzamento e programmazione:
 - Reclutamento
 - Arrivo presso centro IME
 - Cura
 - Dimissione
- Allerta e Notifiche relative allo stato avanzamento e programmazione a tutti gli attori coinvolti:
 - Reclutamento
 - Arrivo presso centro IME
 - Cura
 - Dimissione

- Politiche di accesso al sistema diversificate a livello di Utente di dominio IME e di Utente abilitato alle funzionalità del sistema
- Esportazione verso sistema di Reportistica Direzionale
- Collegamento con le unità interessate alla cura (studi, ambulatori, degenze) dei nodi IME tramite:
 - Telecamere TCP/IP native installate presso camera sterile
 - Video/Audio Comunicazione (SIP Live Communication)
 - Paziente-Paziente
 - Medico-Paziente
 - Direzione Scientifica-Medico
 - Direzione Scientifica-Paziente
- La navigazione all'interno del sistema vincola l'utente a selezionare in modalità Top down:
 - Area di interesse
 - Anagrafica Candidato Paziente/Donatore
 - Episodi Clinici/Organizzativi/Infermieristici
 - Dati di dettaglio degli Episodi

In questa successione di selezione "a cono" la ricerca risulta più rapida ed efficace [Figura 2]



Documento Interna IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - R&D Information Technology - Agosto 2004

[FIGURA 2]

Handwritten signature

Sommario delle Funzionalità relative al sistema (ScreenShot):

WorkFlow Programmazione:

- Workflow programmazione (relativo alla Direzione Scientifica):
 - Inserimento Paziente
 - Inserimento Candidato Donatore
 - Modalità anagrafica provvisoria/definitiva
 - Inserimento Scheda Colloquio primo contatto
 - Upload documenti di qualsiasi genere (Immagini, PDF, Documenti testo)

Inserimento Candidato Paziente:

The screenshot shows a web browser window displaying the 'Scheda Anagrafica' form. The browser's address bar shows 'http://www.fondazione.iime.it'. The page title is 'IIME - Centro Nazionale di Ricerca - Sicilianese Institute of Hematology'. The form is titled 'Scheda Anagrafica' and is divided into several sections:

- Anagrafica:** Includes fields for COGNOME, NOME, DATA DI NASCITA (with dropdowns for 'Nessuno'), CODICE SANITARIO, CODICE FISCALE, CODICAZ STRUTTURA EXT, PAESE NASCITA (with dropdown 'Nessuno'), INDIRIZZO, CITTÀ, PAESE RESIDENZA (with dropdown 'Nessuno'), INDIRIZZO RESIDENZA, CITTÀ RESIDENZA, TELEFONO, TELEFONO MOB, FAX, and EMAIL.
- Dati Anagrafici:** Includes fields for LAVORO SVOLTO, TITOLO STUDIO (with dropdown 'Nessuno'), SESSO (with dropdown 'Nessuno'), Gruppo Sanguigno (with dropdown 'Nessuno'), and LINEE PARIALI (oltre alla propria) (with dropdown 'Nessuno').
- Associazioni rif. paese di origine:** A text input field.
- Particolari Esigenze Alimentari:** A text input field.
- Particolari cond.:** A text input field.

At the bottom left of the browser window, it says 'Operazione completata' and at the bottom right, it says 'Internet'.

Inserimento Candidato Donatore:

IMI - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Medicina in Ematologia

IMMEDIATO Donatore

FAZ - RECORD NAME

Scheda Anagrafica

COGNOME	
NOPIE	
DATA DI NASCITA	Nessuna / Nessuna / Nessuna
EDICIE SANITARIO	
CODICE FISCALE	
CODICAZ STRUTTURA EXT	
PAESE NASCITA	Nessuno/a
INDIRIZZO	
CITTA	
PAESE RESIDENZA	Nessuno/a
INDIRIZZO RESIDENZA	
CITTA RESIDENZA	
TELEFONO	
TELEFONO MOB	
FAX	
EMAIL	
LAVORO SVOLTO	
TITOLO STUDIO	Nessuno/a
SESSO	Nessuno/a
Gruppo Sanguigno	Nessuno/a
LINGUE PARLATE (oltre alla propria)	Nessuno/a
GRADO DI PARENTELA	Nessuno/a
HA IDENTICI	<input checked="" type="checkbox"/>
Associazione rif. Paese di origine	
Particolari Esigenze Alimentari	

Modalità Anagrafica Provvisoria / Definitiva

Provvisoria: per candidatura paziente al trapianto e per la fase di programmazione
Definitiva: il paziente ha superato la fase di selezione ed a programmazione avvenuta è visibile alle unità sanitarie

al

Upload Documenti e Immagini:

The screenshot displays a web browser window with the URL `http://webb.fondazione.local/index.asp`. The page title is "Fondazione IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Mediterranean Institute of Hematology". The main content area is titled "LITIA" and contains a form for document upload. The form includes a section for "Carica documenti da remoto" with a "Carica file" button and a "Stagila" button. Below this, there is a "Particolari cond. Sanitarie/Disabilità" field, a "Foto" field with a file selection icon, and a "Note" field. At the bottom of the form, there is a "Conferma i dati inseriti" button. The browser's status bar at the bottom indicates "Operazione completata" and "Internet".

Scheda finalizzata alla programmazione ed al primo contatto con il Paziente:

The screenshot shows a web browser window displaying a form for patient scheduling. The form is titled "Scheda Colloquio Paziente" and is part of a system for the "Istituto Mediterraneo di Ematologia". The form contains several sections:

- Anagrafica:** Includes fields for "Inserimento Paziente", "Inserimento Danalora", "Medico a Prescrizione", and "Ricerca Anagrafica".
- Variazione Modalità:** Includes fields for "Medica Tarale", "Stabilità Paziente", and "Set Anagrafica e Modalità Lavoro".
- Workflow Programmazione:** Includes fields for "Inserimento Paziente", "Medica Scheda Colloquio", and "Ricerca Scheda Colloquio".
- ESD:** Includes a field for "Data Colloquio".
- Scheda Colloquio Paziente:** This is the main section, containing a table with the following rows:

Data Colloquio	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Data Offerta <input type="checkbox"/>
Centro IME Cura	Nessuno			
Arrivo Previsto Sede IME	Nessuno	Nessuno	Nessuno	
Data Partenza Prevista SEDE IME	Nessuno	Nessuno	Nessuno	
Data prev. Trapianto	Nessuno	Nessuno	Nessuno	
Data prev. Inizio Protocollo	Nessuno	Nessuno	Nessuno	
Protocollo Previsto	Nessuno			
Data prev. Ricovero	Nessuno	Nessuno	Nessuno	
Nome Medico Curante				
Cognome Medico Curante				
Telefono				
Fax				
email				
Inizio TX				
Ritmo TX				
Desfiral				
Splinet				
Epitate				
Fratria				
Diagnosi	Nessuno			
Classe	Nessuno			
Onere della degenza	Nessuno			
Note				
Documento collegato 1				
Documento collegato 2				
Documento collegato 3				
Documento collegato 4				

- Il paziente prima di essere sottoposto all'iter di cura ha un primo contatto, viene categorizzato
- Successivamente vengono programmate le attività necessarie al trapianto, e automaticamente partono le allerte automatiche verso le entità coinvolte

M

WorkFlow area IBMT:

- Inserimento Esami DNA/RNA
- Inserimento Tipizzazione HLA
- Inserimento Livelli di Attecchimento

Inserimento Esami DNA/RNA

The screenshot shows a web browser window displaying a form for entering DNA/RNA test data. The browser's address bar shows the URL <http://medb.fondazione.it/medb/index.asp>. The page title is "Medb - Centro Nazionale di Ematologia - Medb - Centro Nazionale di Ematologia".

The form is titled "Scheda Esami" and contains the following fields:

DATA ESAME	Nessuna	/	Nessuna	/	Nessuna	Data Obbliga	<input type="checkbox"/>
TIPO PRESTAZIONE	DNA						
METODO	Nessuno/0						
Volume	µl						
Concentrazione	µg/µl						
Valore a 260nm	nm						
Valore a 280nm	nm						
Rapporto 260/280							
Numero Congelatore							
Numero Vassoio							
Numero Posizione							
Numero Estrazione							
Documento Collegato	<input type="text"/>						
Notes	<input type="text"/>						

At the bottom of the form, there is a button labeled "Conferma i dati inseriti".

The left sidebar contains a navigation menu with the following items:

- Anagrafica
 - Inserimento Paziente
 - Inserimento Relatore
 - Modifica Anagrafica
 - Ricerca Anagrafica
- Estrazione DNA-RNA
 - Inserimento DNA-RNA
 - Modifica DNA-RNA
 - Ricerca DNA-RNA
 - Calcolazione DNA-RNA
- HLA
 - Inserimento HLA
 - Modifica HLA
 - Ricerca HLA
 - Calcolazione HLA
- Attecchimento
 - Inserimento Esami ATE
 - Modifica Esami ATE
 - Ricerca Esami ATE
 - Calcolazione Livelli ATE
- FISH
 - Inserimento Esami FISH
- Back
- Home collegato
- Logout del sistema

Inserimento Tipizzazione HLA

INI - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Microsoft Internet Explorer provided by FORNIAZIO

http://webch.fornicezione.fox.it/foe.asp

INI - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Mediterranean Institute of Hematology

Operazioni Esami Pac: INESOUR.NOME ESAMI ac=INESOUR.ESAME ES: Esami

Scheda Esami

DATA ESAME: Nessuna ▾ / Nessuna ▾ / Nessuna ▾ Data Obbliga

TIPO PRESTAZIONE: HLA ▾

METODO: Nessuno/0 ▾

HLA-A*			
HLA-B*			
HLA-C*			
HLA-DRB1*			
HLA-DRB3*			
HLA-DRB4*			
HLA-DRB5*			
HLA-DQA*			
HLA-DQB*			
HLA-DPB*			

Documento Collegato:

Note:

Conferma i dati inseriti

04

Inserimento Livelli di Atteccimento

Microsoft Internet Explorer - http://medb.fondazione.it/medb/index.asp

Medb - Centro Medico di Trapianti - Medico Center Institute of Hematology

Esami di Esame: [Esami - NENNI Note] [Esami - NENNI ESAME] [Esami]

Anagrafica
Inserimento Paziente
Inserimento Diagnosi
Modifica Anagrafica
Ricerca Anagrafica

Estrazione DNA-RNA
Inserimento DNA-RNA
Modifica DNA-RNA
Ricerca DNA-RNA
Cancellazione DNA-RNA

HLA
Inserimento HLA
Modifica HLA
Ricerca HLA
Cancellazione HLA

Atteccimento
Inserimento Esami ATT
Modifica Esami ATT
Ricerca Esami ATT
Cancellazione Esami ATT

FISH
Inserimento Esami FISH

CD4
Inserimento Esami CD4
Modifica Esami CD4
Ricerca Esami CD4
Cancellazione Esami CD4

Scheda Esami

DATA ESAME	Nessuna ▾ / Nessuna ▾ / Nessuna ▾ Data Obbliga <input type="checkbox"/>
TIPO PRESTAZIONE	GENE SCAN ▾
PRIMER	Nessuno/ta ▾
Midolo Osseo	% di donatore
Mid Oss post cultura	% di donatore
Sangue Periferico	% di donatore
Sangue Perif PostClit	% di donatore
CD2	% di donatore
CD3	% di donatore
CD4	% di donatore
CD8	% di donatore
Cellule NK	% di donatore
Documento Collegato	<input type="text"/>
Note	<input type="text"/>
<input type="button" value="Conferma i dati inseriti"/>	

Internet

WorkFlow area Clinica:

- Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero
- Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Clinica

Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero

The screenshot shows a web browser window displaying a form titled "Ripartimento - Accesso DH". The form is part of a system for the "Ripartimento Mediterraneo di Ematologia". The browser address bar shows "http://medb.fondazione.it/med/index.asp". The form contains several fields and a "Conferma" button.

Ripartimento - Accesso DH	
DATA Accesso / Ricovero	Nessuno / Nessuno / Nessuno <input type="checkbox"/> Data Differa
DATA Dimissione	Nessuno / Nessuno / Nessuno <input type="checkbox"/> Data Differa
Unità Accettante	Nessuno/a
Situazione Trapianto	Nessuno/a
Stanza	Altro
Letto	Altro
ID Ricovero Interno	
Medico Richiesta	Nessuno/a
Medico Dimissione	Nessuno/a
Documento Collegato	<input type="text"/>
Diagnosi	<input type="text"/>
Note	<input type="text"/>
	<input type="button" value="Conferma"/>

LM

Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Clinica:

La terapia è concettualmente sintetizzata come un aggregato giornaliero di prestazioni o somministrazioni di farmaci/presidi.

Tali aggregati sono ulteriormente divisi per tipologia (orale, endovena ecc...) e univocamente associati ad un episodio di ricovero/ DH, tramite GUID.

Lo stesso ricovero (anch'esso con un proprio GUID) e' associato univocamente ad un paziente (possessore di un suo GUID)

Scheda Terapia	
DATA TERAPIA	Nessuno ▾ / Nessuno ▾ / Nessuno ▾ Data Odierna <input type="checkbox"/>
TIPO TERAPIA	Nessuno ▾
TERAPIA	Nessuno ▾

Ref

Workflow area Infermieristica

- Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero
- Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Infermieristica

Inserimento Episodio Accesso DH / Ricovero

The screenshot shows a web browser window displaying a form titled "Ricovero - Accesso DH". The form is part of a larger application with a sidebar menu on the left. The sidebar menu includes options like "Anagrafica", "Accesso Pazienti", "Inserimento Dimissioni", "Medico Anagrafica", "Storico Anagrafica", "Workflow Accessi DH / Ricoveri", "Organigramma Ospedale DH / Ricoveri", "Modifica Accesso DH / Ricovero", and "Ricerca Accesso DH / Ricovero".

The main form area contains the following fields:

DATA Accesso / Ricovero	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Data Obbloria	<input type="checkbox"/>
DATA Dimissione	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Data Obbloria	<input type="checkbox"/>
Unità Accettante	Nessuno/a				
Situazione Trapianto	Nessuno/a				
Stanza	Altro				
Letto	Altro				
ID Ricovero Interno					
Medico Richiesta	Nessuno/a				
Medico Dimissione	Nessuno/a				
Documento Collegato	<input type="text"/>				
Diagnosi	<input type="text"/>				
Note	<input type="text"/>				
	<input type="button" value="Conferma"/>				

A

Inserimento Episodio Scheda Cura/Terapia Infermieristica:

Anagrafica
 Documenti Paziente
 Accessi e Documenti
 Medici e Anagrafica
 Ricerca Anagrafica
 Workflow Accessi
 DH / Ricoveri
 Documenti Accessi DH / Ricoveri
 Medici e Accessi DH / Ricoveri
 Ricerca Accessi DH / Ricoveri
 Workflow Infermieristico
 Meditazioni Scheda Inferm
 Ricerca Scheda Inferm
 Ricerca Uscite
 FxK
 Ricerca Paziente
 Ricerca Paziente

Inserimento - Scheda dell'Infermieristica | Utente: ... | Meditazioni - Personal Access | ...

Scheda dell'Infermieristica

Data Ins. Scheda	Nessuna	/	Nessuna	/	Nessuna	Data Obbliga <input type="checkbox"/>
Frequenza Cardiaca						
Saturazione Ossigeno						
Pressione Art. Sa						
Peso						
Altezza						
Portatore CVC	Nessuno/0					
Portatore SNG	Nessuno/0					
Portatore CV	Nessuno/0		Nessuno			
Nota	<input type="text"/>					
Documento collegato 1	<input type="text"/>					
Documento collegato 2	<input type="text"/>					
Documento collegato 3	<input type="text"/>					
Documento collegato 4	<input type="text"/>					
<input type="button" value="Conferma i dati inseriti"/>						

Ref

Stampe e Report relative allo stato avanzamento e programmazione:

- Reclutamento
- Arrivo presso centro IME
- Cura
- Dimissione

Report Scheda Colloquio:

IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Mediterranean Institute of Hematology

MIH Foundation - Mediterranean Institute of Hematology
Fondazione IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia
International Center for Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia
Scheda Colloquio Paziente

IDACCETT [Barcode] #T084925-0CAE-49AC-0AFC-FD4469A1F0C8

COOPERS [Barcode]

DataColl 18/11/2004
CogniPaz BULCHANDANI
NomePaz KAB ASH HARISH
DatNas 01/08/1978
Sex M
NadProv India
CentriMEDCura IME - RUPMA
DatArrIME 1/3/2004
DatLoavIME 5/5/2004
DatTrap 2/3/2004
DatProto 3/1/2004
IDPROTO Protocollo 26.1
DatRicov 3/3/2004
OnereDegenza Associazione privata

IDARCHIVIO [Barcode] 2

NomeMedCur
CognMedCur
TelMedCur
FaxMedCur
EmailMedCur

DocColl1 [Link]
DocColl2 [Link]
DocColl3 [Link]

Operazione completata

Report Scheda Paziente:

Anagrafica
 Inseguimento Paziente
 Inseguimento Diagnostica
 Ricerca Anagrafica
 Ricerca Anagrafica

Variazione Modalità
 Modalità Terapie
 Modalità Procedure
 Set Anagrafici e Modalità correlate

Workflow Programmazione
 Inseguimento di Schede e Collocazioni
 Modifica di Schede e Collocazioni
 Ricerca Schede Collocazioni

Profilo
 Inseguimento Paziente
 Inseguimento Diagnostica
 Ricerca Anagrafica

iMe
 Mediterranean Institute of Hematology
 Fondazione IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia
 International Center for Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia
 Scheda Anagrafica Paziente

CodAns (99669501-C11C-4A2D-2B49-A20ED994ED65)

Cognome ZZ'aziente Prova Cognome
Nome ZZ'aziente Prova Cognome
Sex M
DataNas 1/1/1100
GruppiSan A-
AddrPersRes Via Flaminia 272
CityPersRes Wonderland
NazRes Italy
TePers 0721222211
Tel1 0721222211
AddrPers Via Flaminia 272
CityPers Wonderland
NazNas Italy
FaxPers 0721222212
emailPers zz_yahoo.it
LavoroSvolto
LingParl Inglese

COOPERS 111111

CodFisc_Assic 22222

CodPaeStruttEst 33333

EsigenzeAlim Vegetariano
Handicap Nessuna
TitoloStudio Elementare
OrgNazOrig Libera Associazione Italiana

Operazione completata

leg

Report Scheda Accettazione Dimissione DH/Ricovero:

IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Microsoft Internet Explorer provided by FONDAZIONE IME

http://web.fondazione.ime.it/ricv.asp

IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Mediterranean Institute of Hematology
Fondazione IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia
International Center for Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia
Ricovero - Accesso DH

Nome Paziente : ZZPAZIENTE PROVA COGNOME ZZPAZIENTE
PROVA COGNOME

IDACCES 
(18398765-8F4D-46ED-96C1-0928664A281)

IDACCESLOCAL 
29

IDRICINT 
Qw2941

DatRic: 22/11/2004
DatDimiss: 01/01/1100
PrePost: POST TMO
OrgSang: A-
Reparto: Day Hospital
Stabile: Padiglione Marchiava
NStanza: 5
Nletto: 3

DocColl:  IORTorace
NomPaz: ZZPaziente Prova Cognome
CogPaz: ZZPaziente Prova Cognome
DiagnosRic: Nessuna comprovata
Note: Nessuna nota di rilievo

IDMEDRIC 
(718049E-4895-492C-9E2D-CD7699C33876)

IDMEDDIM 
(8F8E180C-C14F-4AED-92CC-74A82E28676)

NomMedRich: MariaRosa
CogMedRich: Battara

Operazione completata

led

Report Esame DNA/RNA (i report sono disponibili anche per le tipologie di esame):

The screenshot shows a web browser window displaying a patient's DNA/RNA test report. The browser title is "IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Microsoft Internet Explorer provided by FONDAZIONE IME". The URL is "http://imedb.fondazione.ime.it/index.asp".

Navigation Menu (Left):

- Anagrafica
 - Inserimento Paziente
 - Inserimento Donatore
 - Medica Anagrafica
 - Ricerca Anagrafica
- Estrazione DNA-RNA
 - Inserimento DNA-RNA
 - Medica DNA-RNA
 - Ricerca DNA-RNA
 - Caricamento DNA-RNA
- HLA
 - Inserimento HLA
 - Medica HLA
 - Ricerca HLA
 - Caricamento HLA
- Allegamento
 - Inserimento Esame A11
 - Medica Esame A11
 - Ricerca Esame A11
 - Caricamento Esame A11
- FISH
 - Inserimento Esame FISH
- Back

Page Header (Right):

IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia - Mediterranean Institute of Hematology
 Fondazione IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia
 International Center for Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia
 Laboratorio di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti
 Scheda Esame Paziente

Patient Information (Top Center):

Nome Paziente: ZZPAZIENTE PROVA COGNOME ZZPAZIENTE
 PROVA COGNOME

Test Results Table (Bottom):

IDCATEGORIA	VALORE
RESAPIR	SI
IDRAZ	49669501-C11C-4A2D-ADA9-A28ED984E665
NomePaz	ZZPaziente Prova Cognome
CognomePaz	ZZPaziente Prova Cognome
DescrPaz	DNA
DataPaz	22/11/2001
CentroMC	IME - ROMA
LinkPhoto	documentos
Note	Una nota di prova
DescrItem	Vokase
ValItem	12
DescrItem1	Quantita
ValItem1	12
DescrItem2	Valore a 260nm
ValItem2	12
DescrItem3	Valore a 280nm
ValItem3	12
DescrItem4	Rapporto 260/280
ValItem4	12
DescrItem5	Numero Contigatore
ValItem5	12
DescrItem6	Numero Vasoio
ValItem6	12

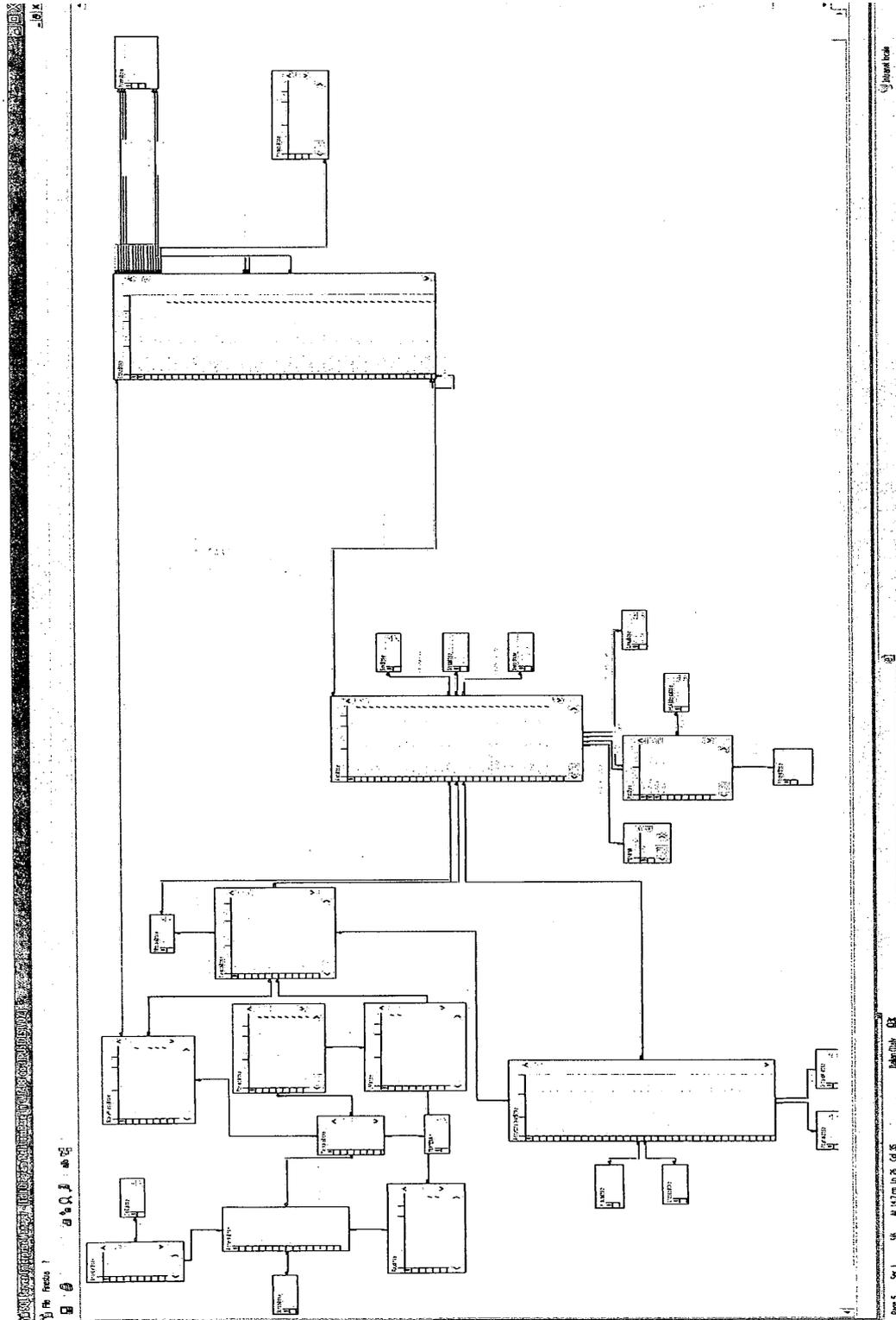
4

Video/Audio Comunicazione (SIP Live Communication):

- Paziente-Paziente
- Medico-Paziente
- Direzione Scientifica-Medico
- Direzione Scientifica-Paziente



Schema Sommario Relazioni Tabelle :



Handwritten signature or initials.

Stato Avanzamento:

Il sistema è stato realizzato in versione Beta nelle funzionalità sopra elencate ed è in fase di testing presso la Direzione Scientifica (Prof. Lucarelli).

Essendo l'applicativo stesso oggetto di ricerca, non può considerarsi terminato, ma certamente ad oggi ad un punto stabile in termini funzionali e di raccolta/ trattamento dati. Devono essere effettuate giornate di formazione e ulteriore test dell'applicativo presso le aree Cliniche ed Infermieristiche.

Le funzioni di Notifica e Allerta sono attive e terminate: devono essere fissati gli eventi di Allerta e Notifica lungo i workflow nelle sue varie evoluzioni.

Il pieno regime delle funzioni attuali è previsto entro 31/12/2004.

Dr. Ilja Gardi
Commissario I.M.E.

