

School” a cui concorrono centri europei e sudafricani il cui compito principale è quello di educare giovani ricercatori e di armonizzare e standardizzare procedure e altri aspetti associati allo sviluppo di vaccini e alla conduzione di trial clinici.

L’AVIP sinergizza con le proprie risorse economiche e scientifiche con altri progetti nazionali e internazionali già esistenti quali: i) Azione concertata Italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV), ii) Agenzia svedese per lo sviluppo e cooperazione (SAREC)/SIDA, iii) programmi bilaterali con Paesi in via di sviluppo (Italia-Sudafrica, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e Network europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN).

Resoconto attività 2007

Le attività del progetto AVIP svolte nel corso del 2007 sono state le seguenti:

- Come precedentemente descritto nell’attività programmata per il 2007, la vaccinazione con le proteine Tat (wt e cys mutato) e deltaV2-Env di HIV-1 da sole o in combinazione, hanno indotto un significativo controllo della replicazione virale associato alla presenza di anticorpi neutralizzanti. Al fine di valutare l’ampiezza della protezione, le scimmie già vaccinate e protette sono state inoculate con SHIV89.6Pcy243 eterologo alte dosi (50 MID50). I risultati hanno indicato l’immunità protettiva indotta nelle scimmie dalla vaccinazione con Tat + deltaV2-Env e deltaV2-Env non è stata in grado di controllare la replicazione virale in seguito a un secondo *challenge* con SHIV eterologo. Pertanto tale studio è stato chiuso.
- Sulla base dei risultati ottenuti nel precedente protocollo, sulla base di interessanti risultati ottenuti da un protocollo simile in cui le scimmie sono state inoculate con Tat e deltaV2-ENV di HIV (nell’ambito del progetto europeo MUVAPRED), si è iniziato un nuovo protocollo di vaccinazione su un gruppo di 32 scimmie (quattro gruppi sperimentali di otto scimmie ciascuno). Lo schema di immunizzazione prevede la somministrazione delle proteine Tat e deltaV2-ENV di HIV sia da sole che in combinazione dapprima per via intradermica (settimane 2 e 4) e quindi per via sottocutanea in presenza di ALUM (settimane 24 e 36). Lo studio è iniziato nel giugno 2007, e le scimmie hanno ricevuto il primo *boost* antigenico per via sottocutanea nel novembre 2007 (settimana 24). Le analisi per rilevare la presenza, la qualità e specificità delle risposte immuni sono in corso.
- Gli studi fatti in collaborazione con R. Le Grand (CEA, Francia) per la generazione di uno SHIV contenente Nef oltre a Rev, Tat, ed Env di HIV-1 da utilizzare come virus di *challenge* e per studi di patogenesi dati gli scarsi risultati, sono stati abbandonati.
- Sono continuati gli studi per la standardizzazione del modello murino come modello in cui si possa verificare anche l’efficacia oltre che la immunogenicità di combinazione vaccinali (HIV-1 gp140deltaV2, Gag and Tat). A tale riguardo, sono stati generati nuovi vettori erpetici (HSV-1) e un modello di infezione murino basato sulla generazione di nuove chimere pseudovirali (HIV-1/MuLV). Nel modello murino di efficacia sono stati anche valutati l’efficacia di nuovi adiuvanti oltre a MF59.
- Standardizzazione di test, scambio di SOPs, al fine di migliorare il rilevamento delle risposte immuni, training inter-laboratori di personale, trasferimento tecnologico, sono state le attività continuate nel 2007 come sotto riportato.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l’approvazione del uso sull’uomo. In particolare, sono stati approntati protocolli per la produzione della proteina oligomerica Env di HIV-1 di *clade C*.

- Per alcune combinazioni vaccinali (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) trial clinici preventivi o terapeutici di fase sono stati completati, o continuati nel 2007 (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C).
- Sono stati condotti studi virologici (sottotipi di HIV) e immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri trial clinici di fase II/III da condurre nei Paesi in via di sviluppo.
- Al fine di supportare tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP, i partecipanti hanno utilizzato la *European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)* come banca centralizzata di reagenti standardizzati ad uso dei laboratori partecipanti.
- Infine nel corso della seconda metà del 2007, sono state sviluppate proposte e progetti per la partecipazione ad un progetto europeo (EUOPRISE) mirante alla creazione di un network europeo per lo sviluppo di vaccini contro HIV/AIDS.

Nel corso del 2007, nell'ambito del progetto AVIP sono stati fatti i seguenti congressi/workshop:

- 2-3 aprile 2007, Workshop “AVIP Workshop on Vaccine regulatory Issues”, Parigi (Francia).
- 3-4 maggio 2007, “Scientific and Steering Committee Meeting”, Roma (Italia).
- 10-12 giugno 2007, “AVIP Satelityte Meeting”, nell'ambito dell'EUOPRISE meeting, Stoccolma (Svezia).
- 22-23 ottobre 2007, “Plenary meeting and Steering Committee meeting”, Johannesburg (Sudafrica).
- 24-26 ottobre 2007, “Scientific meeting”, Thornybush (Sudafrica).
- 19-23 novembre 2007, 5th AVIP mini-workshop: “ICCS/CFSE SOPs for four-colour and six-colour analysis” & “ICCS & CFSE six-colour multiparametric staining”, London (UK).

Attività programmata 2008

Come continuazione del progetto precedente, ci proponiamo: i) di terminare il protocollo di immunizzazione delle scimmie, ii) di continuare il monitoraggio immunologico e sierologico delle scimmie immunizzate con Tat e deltaV2-Env di HIV-1 da soli o in combinazione, iii) di valutare l'efficacia dell'approccio vaccinale dopo *challenge* mucosale con virus chimerico SHIV CCR5-tropico, iv) di preparare nuovi SHIV di *clade* C da utilizzare come *challenge* e/o per studi di patogenesi nell'ambito di vecchie e nuove collaborazioni internazionali.

Continuare gli studi per lo sviluppo di un modello murino di efficacia (terza generazione di vettori HSV-1, pseudotipi HIV-1).

Completare gli studi preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia) finalizzati (tossicità, immunogenicità) alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali che saranno eventualmente utilizzati in trial clinici di fase I. Inoltre, i dati di efficacia, valutati in modelli preclinici (topo, scimmia) condotti parallelamente a trial clinici nell'uomo, rappresenteranno un'ulteriore base di selezione di potenziali candidati vaccinali per le fasi cliniche avanzate (II/III). La decisione di procedere a trial clinici di fase II/III sarà fatta dopo il completamento dei trial di fase I. In generale, i candidati vaccinali capaci di indurre risposte immuni in una percentuale > 50% dei volontari arruolati nei trial saranno considerati eleggibili per trial clinici di fase avanzata. Perciò, le attività previste da AVIP per il 2008 sono:

- Procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e quindi, completare tutti gli step necessari (preparazione di dossier includenti dati sulla qualità, farmacologia e tossicologia dell'antigene vaccinale in modelli preclinici) per l'approvazione da parte delle Agenzie regolatorie del candidato vaccinale per l'uso nell'uomo; preparare protocolli per i trial clinici nell'uomo in Europa e in Africa.
- Completare il follow-up e iniziare trial clinici con alcuni candidati vaccinali già in avanzata fase di sperimentazione nel modello della scimmia o che hanno già dimostrato la loro innocuità e immunogenicità in trial clinici (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env).
- Continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità dei candidati selezionati di indurre risposte immuni (umorali e cellulari) capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei Paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di condurre trial clinici di fase II/II nei Paesi in via di sviluppo.
- Continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei Paesi in via di sviluppo tramite la *AVIP International School*.
- Continuare la partecipazione di *European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)*, provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle S.O.P. per la standardizzazione della conduzione dei trial e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari Paesi coinvolti.
- Per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazioni cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, si continuerà la loro armonizzazione secondo comuni pratiche di GCP/cGLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono: i) definizione di SOPs; ii) trasferimento di tecnologie, iii) training e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.
- Continuare la partecipazione al Network europeo (EUOPRISE) al fine di: i) contribuire alla generazione e sviluppo di SOPs nel modello preclinico del primate non umano, e ii) apportare il nostro bagaglio di esperienze nel campo preclinico e clinico al fine di implementare tale network per un vaccino contro HIV/AIDS.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Reparto Inventario e caratterizzazione sostanze chimiche, viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Reparto, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (es. i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizione chimica,

all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

L'Elenco delle Sostanze Classificate riporta la classificazione aggiornata di cui all'allegato I della Direttiva 67/548/CEE.

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/1994. Il database, in corso di lavorazione, realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, l'International Agency for Research on Cancer, l'Annual Report on Carcinogens, l'US Environmental Protection Agency e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

Le sostanze chimiche o le miscele di più sostanze (preparati) devono essere classificate ed etichettate in base alla valutazione del pericolo connesso al loro uso secondo quanto stabilito dall'UE e recepito dalla normativa italiana in continuo aggiornamento. Il risultato è l'etichetta che deve essere apposta sui contenitori e le schede informative di sicurezza che devono essere fornite agli operatori specializzati.

Resoconto attività 2007

L'attività del 2007 della Banca Dati sui Preparati Pericolosi si può sintetizzare in tre punti:

- Attività di segretariato con la validazione di 244 nuove società registrate e consulenze, a mezzo e-mail, per un totale di 68. Non calcolabili sono le risposte telefoniche che giornalmente pervengono.
- Attività tecnico-informativa: è stata supportata con 229 risposte a mezzo e-mail. Innumerevole e non calcolata l'assistenza telefonica alle ditte.
- La consulenza specifica su problematiche prettamente di tipo chimico è stata supportata con 180 e-mail, oltre alla giornaliera assistenza telefonica.

Da sottolineare il fatto che la banca dati è in via di migrazione in linguaggio SQL, con la collaborazione dei tecnici del SED dell'ISS, questo al fine di abbattere i costi di manutenzione esterna.

Attività programmata 2008

Per l'anno 2008 si prevede un notevole incremento delle attività in quanto a seguito del Reg. (CE) 31-3-2004 n. 648/2004 è prevista la pubblicazione del decreto sui detergenti. Questo comporterà da parte delle ditte una revisione, secondo modalità stabilite, di tutti i preparati già dichiarati che appartengono a tale categoria. La banca dati ha già predisposto gli strumenti per accettare questo nuovo format di dichiarazione.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. L'attivazione di un progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuno, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell, finalizzata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazione clinica. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative soprattutto nel settore dell'immunoterapia dei tumori in collaborazione con centri clinici. Altra attività del Centro sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: i) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; ii) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarray* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca preclinica in sperimentazioni cliniche nel settore delle bioterapie nell'ambito di attività sia a livello nazionale che internazionale.

Resoconto attività 2007

– Attività relative a FaBioCell

Attività propedeutiche all'autorizzazione del laboratorio GMP FaBioCell alla produzione di farmaci cellulari:

- sviluppo del Sistema di Qualità necessario alla gestione delle attività di produzione e controllo qualità;
- convalida dell'impianto di trattamento aria e della strumentazione;
- convalida del personale allo svolgimento di attività definite;
- sviluppo e convalida dei principali metodi di controllo qualità;

- inizio di sviluppo e convalida di metodi per la produzione di cellule da utilizzare in protocolli di immunoterapia (v. attività programmata 2008).
- *Attività di ricerca clinica in studi coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*
 - Studio di vaccinazione anti-epatite B usando IFN-alfa come adiuvante. Risultati: nessun aumento significativo della risposta anticorpale è stato osservato nei soggetti ai quali è stato somministrato l'IFN-alfa rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo, a fronte di un chiaro aumento del numero di precursori di cellule dendritiche e di marcatori molecolari della risposta all'IFN nel sangue periferico.
 - Studio di fase I-II di trattamento combinato con dacarbazina e un vaccino peptidico con IFN-alfa in pazienti con melanoma in stadio II/IV (ISS-IFO Istituto Regina Elena-Università Tor Vergata). Risultati: induzione di risposte immuni CD8+ melanoma-specifiche significativamente più elevate e di risposte cliniche nel gruppo dacarbazina + vaccino rispetto al gruppo vaccino da solo.
- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale*
 - Progetto UE *Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities* (EUROCAN+PLUS) (VI PQ), coordinato da IARC: preparazione dei documenti finali nel settore delle bioterapie e trial clinici.
 - Progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori" (art. 3 DM 21 luglio 2006 – Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006; Programma 2 "Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali").
- *Attività progettuale nel settore dell'immunoterapia sperimentale*

Studi su DC differenziate con IFN-alfa (IFN-DC) (brevetto US 09/845042-WO 02/088328):

 - Definizione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC e comparazione di IFN-DC e DC di riferimento (Progetto UE *Dendritophages* – VI PQ).
 - Studi preclinici per la valutazione dell'efficienza di IFN-DC come adiuvanti cellulari.

Attività programmata 2008

- *Attività relative a FaBioCell*

Sviluppo e convalida del processo di produzione di cellule da utilizzare in protocolli di immunoterapia in campo oncologico: i) differenziamento di cellule dendritiche (DC) da monociti del sangue periferico mediante l'impiego del separatore cellulare Elutra; ii) espansione su larga scala, in condizioni idonee all'uso clinico, di cellule NK isolate da pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) o leucemia linfoide acuta (ALL). La messa a punto di procedure GMP per l'espansione su larga scala di cellule NK o T regolatorie isolate da pazienti con AML o ALL, da utilizzarsi in protocolli sperimentali per il controllo della malattia residua minima, rappresenta un'attività finanziata nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia coordinato dall'ISS (PIO-ISS) in collaborazione con il Prof. R. Foà (Università di Roma "La Sapienza"). È stato inoltre richiesto a FaBioCell di effettuare la separazione di cellule CD34+ da sangue periferico di donatori per l'utilizzo nei trapianti aploidentici. Tale modalità terapeutica non è attualmente disponibile nell'area romana e i pazienti vengono indirizzati a strutture di altre regioni in convenzione con la regione Lazio.
- *Attività di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*

Sono in fase di avvio due studi clinici di fase I. Il primo studio riguarderà la vaccinazione terapeutica di pazienti affetti da melanoma con IFN-DC pulsate con peptidi di antigeni

tumore-associati, somministrate singolarmente o in associazione con dacarbazina. Il secondo studio sarà condotto in pazienti con carcinoma del pancreas che presentano metastasi epatiche, che saranno trattati con chemioterapia e vaccinazione intratumorale con IFN-DC.

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per Alleanza contro il Cancro) e internazionale. Si svilupperanno ulteriormente le attività relative al Progetto “Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori”, attraverso organizzazione di workshop, corsi e meeting e mediante studi di convalida su aspetti specifici di produzione e controllo di prodotti medicinali per bioterapie, in collaborazione con gli IRCCS e altri istituti e centri a livello nazionale.

- *Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee*
 - EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), leadership del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*.
 - ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), leadership del WP4: *GMP facilities for biotherapy*.
- *Attività di ricerca principale nel settore dell'immunoterapia sperimentale*

Saranno continuati diversi studi preclinici finalizzati allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia dei tumori.

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco, AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio formato). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practices*, GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari Paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto

nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni ad officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada-Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2007

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'ISS e dal Ministero della Salute che operano integrando competenze e responsabilità. Nell'ambito delle varie possibilità disponibili per valutare i medicinali, di grande importanza è l'analisi delle condizioni di produzione del farmaco stesso, che devono essere rispondenti a quanto prescritto dalle GMP. Le visite ispettive sono condotte da ispettori del Ministero e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione per il 2006, il progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra Unione Europea e Canada, processo in cui è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS. L'impegno dell'Istituto è stato già determinante nel 2002, anno in cui è di fatto avvenuto il riconoscimento formale delle attività ispettive e di supporto analitico. Tale riconoscimento è stato in gran parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un SAQ che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nelle precedenti relazioni relative appunto al 2004, 2005 e 2006. Nell'ambito del 2007, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo negli anni precedenti. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno. In totale, per il 2007 sono state effettuate 39 ispezioni ad officine che producono specialità medicinali e 31 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 70 ispezioni, ciascuna di durata da due (follow-up) a cinque giorni, con una media di circa quattro giorni.

Nel 2007 è stato inoltre ulteriormente definito il passaggio di consegne dall'Istituto all'AIFA del coordinamento del Sistema di Assicurazione della Qualità. Tale passaggio di consegne, previsto sin dal primo accordo di collaborazione, contempla che il responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'Istituto per tale attività rimanga responsabile della effettuazione degli audit dell'intero sistema ispettivo relativo alle specialità medicinali,

affiancando in via temporanea il responsabile dell'intero sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

È stato inoltre sostanzialmente rispettato per il 2007 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto negli anni precedenti, anche al fine di continuare ad identificare specifici punti che possano richiedere specifica revisione e ottimizzazione.

Attività programmata 2008

Nell'ambito del 2008 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso di recente stipulato e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'AFI verrà nuovamente coinvolto nel processo di formazione degli ispettori in un contesto di grande collaborazione e di grande maturità. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso.

È inoltre ovviamente previsto anche per il 2008 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I riguarda il primo impiego di un nuovo farmaco sull'uomo ed è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico del prodotto e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. I decreti attuativi, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977), hanno definito le procedure e le documentazioni tecniche da allegare alla domanda.

Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Il DPR 21 settembre 2001 n. 439, ha introdotto una serie di misure per la semplificazione delle procedure, al fine di rendere più celere il processo globale di autorizzazione all'avvio della sperimentazione clinica di fase I in Italia. Fra queste, si demanda al Presidente dell'ISS l'identificazione della documentazione tecnica da allegare alla domanda. Ciò al fine di adeguarla tempestivamente alle nuove acquisizioni della scienza e alle linee guida emanate dagli organismi nazionali e comunitari, dove tra l'altro partecipano anche esperti dell'ISS.

Negli ultimi cinque anni si è assistito alla riduzione del numero di domande da parte dell'industria farmaceutica (da una media di 30/anno fino alla prima metà degli anni '90 ai 3-5/anno attuali), mentre si è registrato un crescente interesse di istituzioni di ricerca pubbliche (Università, IRCCS, ecc.) con proposte terapeutiche innovative (sei nei primi cinque mesi del 2002).

Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del dossier, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni pre-submission con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici.

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due workshop internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto. Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre simili, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

Resoconto attività 2007

Nel corso del 2007 la Commissione si è riunita 11 volte. Nell'arco dell'anno sono state approvate sei domande presentate nel corso del 2006 ed esaminate 27 domande pervenute nel 2007. Di queste, una è stata ritirata dalla ditta e due sono state respinte in quanto non di competenza della Commissione. Delle 24 domande valide (+26% rispetto al 2006), 11 sono state approvate nel corso dell'anno, per sette è stata richiesta documentazione aggiuntiva (con conseguente sospensione dei tempi di istruttoria), e sei erano ancora in corso di valutazione al 31 dicembre 2007.

Le sperimentazioni autorizzate nel corso del 2007 riguardavano prevalentemente l'impiego di prodotti biotecnologici e per terapia cellulare, mentre solo una minoranza era rappresentata da prodotti di sintesi.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande è stato di 46 giorni. Questo dato, che conferma il trend positivo già notato negli ultimi due anni, dimostra che i tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte) sono attualmente rispettati.

Rispetto all'anno precedente, il numero di domande presentate dalle industrie è nettamente aumentato (+90%) (Tabella 2). Altro aspetto interessante è rappresentato dal fatto che alcune richieste sono state presentate da industrie di altri Paesi europei.

Tabella 2. Sponsor delle domande presentate nel corso degli ultimi anni

Anno di presentazione	Numero totale	Sponsor				
		Industrie		Istituzioni di ricerca		
		Multinazionali	Nazionali	IRCSS	Università	Ospedali
2000	4	2	1	-	1	-
2001	12	3	2	4	2	1
2002	17	1	3	8	3	2
2003	16	1	5	4	3	2
2004	15	6	1	3	2	3
2005	21	5	6	4	3	3
2006	19	8	3	5	3	-
2007	24	4	17 *	-	1	2

*: 12 da industrie italiane e 5 da industrie di altri paesi europei.

Questo dato testimonia il clima di crescente fiducia che sta maturando nei confronti della sperimentazione di fase I nel nostro Paese.

Le richieste provenienti da istituzioni di ricerca hanno riguardato, come negli anni passati, studi pilota monocentrici per la verifica di ipotesi terapeutiche innovative messe a punto dai ricercatori. Rispetto al 2006, tali richieste hanno subito un notevole calo (-66%), probabilmente anche a causa del sistematico richiamo, da parte della Commissione, all'osservanza delle norme di buona fabbricazione.

Il programma di *Scientific Advice* continua a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Attività programmata 2008

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica che via via saranno identificati (è già programmato l'incontro per approfondire la sicurezza degli anticorpi monoclonali approvati dalla Commissione), proseguirà il programma di audizioni sull'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Inoltre, la Commissione completerà le consultazioni con le parti interessate, al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

Sono inoltre in programma l'arricchimento del sito (con l'inserimento di sezioni anche in inglese), e il potenziamento della segreteria tecnica.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La natura dell'agente trasmissibile delle EST (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili) non è stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina venendo a rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). La caratterizzazione dei ceppi umani permetterebbe di identificare quali tra le forme umane, originano come zoonosi. L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, Scientific Steering Committee (Regolamento CE n.999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinico-patologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento univoco da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla identificazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e sullo studio del rapporto quantitativo tra le tre forme di glicosilazione della proteina (di-, mono-, de-glicosilata).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da diverse forme di MCJ (passaggio primario) con presentazione clinica (età all'esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (*pattern* elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Queste forme atipiche di MCJ potrebbero derivare da forme di EST animali e presentare un ignoto potenziale di trasmissibilità e inattese caratteristiche biologiche che sarebbe estremamente importante poter

identificare. L'inoculazione in parallelo di forme umani e animali di EST atipiche può aiutare a comprendere l'esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazione causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e di conseguenza, la loro classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE si stia diffondendo nel patrimonio ovi-caprino italiano e di porre le basi per future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipende il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001).

Resoconto attività 2007

Le EST umane e animali si presentano in Italia, come altrove nel mondo, con una eterogeneità di forme cliniche, neuropatologiche e biochimiche tali da rendere difficile riconoscere dei distinti fenotipi clinico-patologici ed eventualmente riferirli ad un singolo evento causale.

Pertanto lo studio e la caratterizzazione dei casi di EST in Italia può generare delle informazioni utili a classificare i ceppi circolanti fornendo al contempo informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

Nel 2007 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane iniziate nel 2006, mediante trasmissione dei passaggi primari e secondari (ottenuti in precedenza) inoculando materiale cerebrale murino in topi C3H. In particolare sono stati eseguiti i passaggi secondari di MCJ sporadica di tipo 2 con omozigosi in metionina al sito polimorfico 129: sMCJ MM2, di sMCJ MV2 e di sMCJ VV2. Inoltre sono stati eseguiti i passaggi terziari di altri due casi di MCJ sporadica (MM1 e MV1) e tre di MCJ genetica (V210I, E200K e P102L).

I dati ottenuti finora indicano che almeno un tipo di sMCJ (MV1) mostra un progressivo adattamento alla specie ospite con significativa riduzione del tempo di incubazione nel passaggio terziario. Gli altri inoculi di tipo 1 del passaggio terziario (due casi genetici e uno sporadico) mostrano una diminuzione simile dei tempi di incubazione indipendentemente dal fatto che i casi di partenza fossero sporadici o genetici. Questi dati sono però ancora preliminari, perché molti degli animali inoculati sono ancora vivi e anche gli esami biochimici e istopatologici sono ancora in corso.

Segni di adattamento sembrano essere presenti anche nei passaggi secondari degli altri ceppi inoculati, ma anche in questo caso i risultati sono ancora parziali.

Durante il 2006 - inizio 2007, abbiamo inoltre inoculato tre casi umani atipici (sMCJ MV1, sMCJ MV1/2 e sMCJ MV2) e uno di controllo (sMCJ MM1), in topi transgenici nei quali, al posto dei geni murini endogeni della PrP, sono stati inseriti i geni umani codificanti per metionina o valina al sito polimorfico 129 della proteina prionica. I topi, ottenuti dal laboratorio della NeuroPathogenesis Unit (NPU) di Edimburgo, sono stati accoppiati per ottenere progenie di genotipo 129 MM, 129 VV e 129MV. Questo tipo di studio consentirà di valutare l'influenza del genotipo, e in particolare il polimorfismo al sito 129 della PrP, sulla suscettibilità d'ospite consentendo di paragonare tra loro casi atipici e non, non solo in funzione del tempo di incubazione, ma anche del profilo delle lesioni istologiche e della deposizione di PrP patologica.

Gli esperimenti sono ancora in corso, ma alcuni risultati preliminari sono disponibili: il ceppo sMCJ MM1 di controllo passa agevolmente nei topi transgenici con lo stesso genotipo dell'inoculo (I.P. 302.7; *Western blot* positivo, immunoistochimica e istopatologia positiva per la PrP patologica) mentre l'omologia al codone 129 non sembra influenzare la trasmissibilità del ceppo di sMCJ MV1/2 e MV2 che si trasmettono agevolmente nei transgenici VV, ma non in quelli MV o MM.

Per valutare possibili relazioni causali tra EST umane e animali un ceppo di BSE e due differenti isolati di BASE sono stati inoculati negli stessi topi transgenici. Per questo esperimento però i risultati non sono ancora disponibili.

Attività programmata 2008

Durante il 2008 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2007 e alla loro morte ci occuperemo di definire il tempo di incubazione, che rappresenta uno dei parametri per valutare le caratteristiche di ceppo.

Saranno poi generati i profili delle lesioni istologiche per i topi transgenici e non, come pure lo studio comparativo del *pattern* elettroforetico della PrP patologica nei diversi ceppi di topi transgenici e tra i topi transgenici e l'inoculo originario.

Questa attività consentirà di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2007

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2007 sono stati emessi 44 certificati di tipo e 65 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.
- Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le Regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2007 sono stati emessi cinque pareri.

- Controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2007 sono state evase sei pratiche NAS.
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *medical devices* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2007 otto ispezioni mediamente di quattro giorni, un incontro presso il CEI (Comitato Elettrotecnico Italiano) di Milano della durata di un giorno e tre incontri presso il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*), uno a Milano, uno a Stoccolma e uno a Bruxelles della durata di tre giorni ciascuno.
- Attività di supporto al Ministero della Salute: Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. Nell'ambito di tale accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42, sono state analizzate 44 domande di sperimentazione clinica di dispositivi medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow-up e di ricerca; per ogni domanda sono stati conseguentemente redatti e trasmessi al Ministero della Salute i relativi rapporti di valutazione clinica. Nel corso del 2007 è stato organizzato un Corso di aggiornamento sui dispositivi medici rivolto ai carabinieri per la tutela della salute – NAS; tale corso di formazione, accreditato per l'ECM, si è tenuto a Roma il 26-27 marzo 2007. È stata inoltre completata l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici che nel corso del 2007 ha visto ispezionate 140 ditte sul territorio nazionale, portando il totale delle ditte ispezionate nel quinquennio di durata dell'accordo ad un totale di 1.026.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei dispositivi medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi del Servizio Sanitario Nazionale. Per quanto riguarda l'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME), dopo un quinquennio di proficua attività, tale accordo si è concluso alla data del 31/12/2007.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare è stato svolto, già dagli inizi degli anni '90, il monitoraggio di alcune attività fondamentali del sistema trasfusionale italiano, in particolare è stato curato il registro nazionale del sangue e del plasma, è stata coordinata l'emoscambio tra Regioni ed è stato sviluppato un sistema di emovigilanza.

Pur essendo la trasfusione una procedura sicura, non si potrà mai considerare esente da rischi proprio per la natura biologica del sangue. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e

monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – e con quest’obiettivo è stato implementato, presso il Reparto di Metodologie trasfusionali, un sistema di emovigilanza in linea con le normative nazionali ed europee.

L’architettura del sistema è basata sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori e sulla notifica delle reazioni indesiderate gravi osservate durante o dopo la trasfusione.

La sorveglianza epidemiologica dei donatori è attiva a livello nazionale presso l’ISS dal 1989 per l’HIV e dal 1999 per l’HBV, l’HCV e il *Treponema pallidum*. Questo monitoraggio ha permesso di stimare, a livello regionale e nazionale, la prevalenza e l’incidenza delle maggiori infezioni trasmesse con la trasfusione e di valutarne il rischio residuo e i possibili fattori di rischio. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta annuale delle notifiche dei casi di positività ai test di conferma per gli anticorpi contro HIV e HCV, l’HCV-RNA, l’antigene di superficie HBsAg e per la sierodiagnosi della lue, nei donatori che sono stati sottoposti per la prima volta ai test di screening (candidati e donatori nuovi) e nei donatori periodici. Il software SMITT (Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la Trasfusione), fornito a tutte le Strutture Trasfusionali (ST), permette la compilazione dei dati direttamente su scheda elettronica.

La sorveglianza degli eventi avversi nei riceventi è stata attivata alla fine del 2004; per garantire l’omogeneità della raccolta dei dati è stato previsto l’uso di moduli comuni. Il modulo di rilevazione nazionale proposto è stato disegnato con specialisti di medicina trasfusionale e condiviso, attraverso incontri consultivi, con i responsabili dei Centri di Coordinamento e Compensazione (CRCC). In seguito, sulla base del modulo cartaceo è stato sviluppato il software PETRA (Programma degli Errori Trasfusionali e delle Reazioni Avverse) che è stato distribuito a tutte le ST. Il sistema di emovigilanza prevede la raccolta di reazioni trasfusionali immediate (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico, ecc.), di effetti tardivi [emolisi, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), porpora post trasfusionale, ecc.] e di trasfusioni di emocomponenti non corrette. Prevede anche la raccolta dei *near miss error*, cioè degli errori riconosciuti prima della trasfusione, che avrebbero potuto determinare un gruppo sanguigno sbagliato o l’archiviazione, la raccolta e la gestione di un emocomponente non corretto, inappropriato o inutilizzabile.

Resoconto attività 2007

Nell’ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati di sorveglianza ricevuti dalle ST, relativi al 2006. Negli anni è stata rilevato, in particolare, un aumento dell’incidenza di infezione da *Treponema pallidum* e una riduzione della positività all’HCV. Tra i fattori di rischio, il rapporto sessuale occasionale è quello più frequentemente segnalato per l’HIV e la lue, mentre gli interventi chirurgici e le cure odontoiatriche sono i fattori di rischio più segnalati per l’HBV e l’HCV. I dati raccolti ed elaborati sono stati pubblicati sul Notiziario dell’ISS. La sorveglianza degli eventi avversi ha consentito di contribuire alla stesura della Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO predisposta dall’Ufficio III del Dipartimento della Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della Salute (Raccomandazione n. 5, marzo 2007).

Attività programmata 2008

Il progetto è stato sospeso poiché questa attività è stata attribuita dalla Legge 219/2005 “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati” al Centro Nazionale Sangue, istituito ad agosto 2007.