

Università di Roma “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 “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”). Iniziative di promozione di workshop su temi specifici e di coordinamento nel settore delle bioterapie antitumorali sono state intraprese nel 2008 anche nell’ambito della partecipazione dell’ISS alle attività del Network Italiano per le Bioterapie Antitumorali (NIBIT). Il Dipartimento BCN ha organizzato in ISS nei giorni 1-3 ottobre 2008 una importante conferenza internazionale sulla medicina traslazionale (*Needs and Challenges in Translational Medicine: Filling the Gap between Basic Research and Clinical Applications*).

### **Attività programmata 2009**

- *Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati*  
Verrà completato lo sviluppo delle procedure per l’espansione su larga scala di cellule NK e di cellule T regolatorie. La convalida verrà effettuata mediante l’utilizzo di raccolte aferetiche ottenute da donatori sani. Scopo di queste procedure è l’ottenimento di prodotti cellulari compatibili con l’uso clinico da utilizzarsi in protocolli sperimentali per il controllo della malattia residua minima in pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) o leucemia linfoide acuta (ALL). Tali studi, condotti in collaborazione con il Prof. R. Foà (Università Sapienza di Roma) sono in parte finanziati nell’ambito del Progetto Integrato Oncologia coordinato dall’ISS (PIO-ISS).  
Verranno eseguite purificazioni di cellule CD34+ da sangue periferico di donatori per l’espletamento di trapianti aploidentici. Tale modalità terapeutica è attualmente disponibile nell’area romana solo presso l’Ospedale Bambino Gesù e i pazienti vengono indirizzati a strutture di altre regioni in convenzione con la Regione Lazio. Questa attività può essere svolta anche prima del riconoscimento dell’idoneità da parte dell’AIFA in quanto non presenta caratteristiche di terapia cellulare. È stata a questo scopo iniziata l’attività di adeguamento della documentazione allo standard *Jacie*. L’accreditamento *Jacie*, come laboratorio di manipolazione, è indispensabile per la collaborazione con centri trapianti ospedalieri che sono i fruitori dell’attività stessa.  
È inoltre previsto l’avvio del primo studio clinico basato sull’inoculo intralesionale di IFN-DC dopo trattamento chemioterapico in pazienti oncologici mediante l’uso del prodotto cellulare già sviluppato durante il 2008 nella struttura FaBioCell. Il razionale alla base di tale approccio prevede che gli antigeni tumorali liberati a seguito dell’azione citotossica dell’agente chemioterapico vengano catturati dalle IFN-DC inoculate nella lesione, con conseguente induzione di risposta immune antitumorale (vaccinazione *in situ*). L’attuale fase di disegno dello studio clinico di fase I considera l’arruolamento di pazienti affetti dalle seguenti neoplasie: i) melanoma metastatico cutaneo (inoculo di IFN-DC nelle lesioni cutanee); ii) melanoma stadio III con metastasi nel linfonodo regionale in assenza di metastasi diffuse (inoculo di IFN-DC nel linfonodo); iii) carcinoma dell’ano recidivante; iv) carcinoma della cervice uterina (inoculo di IFN-DC nelle lesioni tumorali residuali dopo chirurgia); v) metastasi locali dei tumori della testa e del collo.

- *Attività di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*  
È in fase di finalizzazione un protocollo clinico basato sull'uso di IFN-DC in pazienti con tumori metastatici che presentano metastasi epatiche, che saranno trattati con chemioterapia e vaccinazione intratumorale con IFN-DC stessa prodotte secondo la procedura sopra indicata nella struttura FaBioCell a partire da monociti.
- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per ACC) 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, anche in collaborazione con il NIBIT. Il Dipartimento BCN, anche attraverso il ruolo attivo di referenti dell'ISS appartenenti al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), coordinerà peraltro la gestione complessiva di altri programmi nel contesto del progetto "ISS per ACC" (art. 3 DM 21 luglio 2006), con particolare riferimento ai programmi 2 ("reti inter-istituzionali"), 3 ricerca traslazionale e trial clinici di fase I) e programma 4 (progetti internazionali con particolare riferimento a quelli europei).
- *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 pre-clinici 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**

Come ripetutamente sottolineato nelle relazioni relative agli anni precedenti, la valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una indicazione globale sul medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti ovviamente l'AIFA e per numerosi aspetti l'ISS che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati siano sempre del massimo livello possibile. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente secondo il formato attualmente in vigore che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli uno e due sono dedicati ad aspetti amministrativi e al sommario della documentazione, mentre i moduli tre, quattro e cinque sono dedicati alla parte di qualità, non clinica e clinica, rispettivamente). 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 GMP. Il rispetto di

tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive o ispezioni alle Officine Farmaceutiche produttrici, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In tale ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari Ispettori nei vari Paesi europei e non, 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, Europa e Giappone, Europa e *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questa Procedura di Mutuo Riconoscimento è stato ovviamente coinvolta sia l'AIFA sia una parte dell'Istituto come struttura che ha fornito e fornisce supporto analitico all'AIFA stessa ma anche per il fatto di fornire personale attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'insieme delle strutture di AIFA, Istituto e anche dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (entrambi questi ultimi legati all'AIFA da specifici accordi di collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA, al fine di valutare la conformità alle GMP. L'accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e l'allora Ministero della Sanità è stato quindi rinnovato con l'AIFA e focalizzato sempre meglio nel tempo, oltre che sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche su alcuni altri aspetti fondamentali quali quello legato all'ulteriore sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato, che inizialmente a carico dell'Istituto è poi stato integrato nel Sistema di Qualità dell'AIFA. Tra i vari compiti che ora sono da sottolineare e che costituiscono un aspetto importante dell'accordo di collaborazione, anche di recente rinnovato, occorre segnalare la effettuazione di Audit Interni all'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA, svolti da personale dell'ISS, in particolare successivamente al 2006, da quando l'AIFA si è dotata di un proprio Sistema di Assicurazione della Qualità. Inoltre, scopo dell'accordo di collaborazione sin dall'inizio era anche quello di reclutare nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale dell'Istituto e di continuare a formare gli Ispettori già arruolati e qualificati per questa attività. L'area inizialmente coperta dalle attività relative all'accordo di collaborazione era quella delle ispezioni ad Officine farmaceutiche produttrici di medicinali, ma successivamente 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 2008**

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'AIFA e dall'ISS 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 ispezioni sono condotte da Ispettori dell'AIFA o/e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione relativa all'anno 2007, 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 vari altri Paesi, 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 parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di

Assicurazione della Qualità 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, 2006 e 2007. Nell'ambito del 2008, il Progetto 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. In totale, per il 2008 sono state effettuate 28 ispezioni ad Officine che producono Specialità Medicinali e dieci ispezioni ad Officine produttrici di API, per un totale di 38 ispezioni, ciascuna di durata da due (per le ispezioni di follow-up) a cinque giorni (per le ispezioni di revisione generale), con una media di circa quattro giorni. Il numero di ispezioni non è stato più elevato in particolare per problemi legati ad un flusso non continuo dei fondi in alcuni periodi dell'anno, con conseguente perdita di programmazione nel corso dell'anno stesso.

Nel 2008 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 solamente della effettuazione degli Audit dell'intero Sistema Ispettivo relativo alle specialità medicinali, affiancando il Responsabile dell'intero Sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

È stato inoltre sostanzialmente rispettato per il 2008 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 revisione e ottimizzazione.

### **Attività programmata 2009**

Nell'ambito del 2009 l'accordo, già siglato nel novembre 2008, prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo di collaborazione stesso 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, che nel corso del 2008 sono leggermente aumentati di numero.

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'Associazione Farmaceutica Italiana (AFI) verrà nuovamente coinvolta 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 2009 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA. Da sottolineare che per il 2009 il nuovo accordo di collaborazione posto in vigore, a far data dal novembre 2008 per la durata di un anno, prevede per il 2009

l'effettuazione di 80 ispezioni, 40 di Officine che producono Medicinali e 40 che producono API. Si ritiene che tal obiettivo sia raggiungibile nei tempi previsti.

Da sottolineare che con la creazione del CRIVIB nel corso del 2008, l'ultimo accordo di collaborazione ha incluso specificamente una sezione dedicata all'attività differente dal coordinamento ispettivo che il CRIVIB stesso svolge per l'AIFA. In particolare, tranne l'attività analitica di *batch release* che il Centro svolge e per il quale le ditte sono soggette a versamento di una tariffa all'Istituto, tutte le rimanenti attività svolte per l'AIFA, quali ad esempio quelle di valutazione di dossier e di sorveglianza post marketing dei medicinali, prevedono ora un finanziamento da parte dell'AIFA ben definito per tali scopi. Tale parte di attività, quantizzata anche in termini di numero e tipologia, costituirà un impegno comunque non nuovo visto che il CRIVIB ora, e il Gruppo di Lavoro sugli Immunobiologici (IBL) – MIPI prima, ha da sempre svolto tale attività a livello elevato ma solo ora riconosciuto anche per quanto riguarda l'aspetto formale in un accordo anche di natura finanziaria. Questa parte del progetto costituirà un finanziamento importante per il 2009 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB con particolare riguardo a quelle relative alla collaborazione con l'AIFA.

## Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un prodotto medicinale 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.

Il DL.vo n. 211 del 24 giugno 2003 ha poi rafforzato tale concetto, stabilendo che l'Istituto è l'autorità competente per l'autorizzazione della sperimentazione clinica con farmaci di nuova istituzione (cioè che vengono utilizzati per la prima volta nell'uomo). L'Istituto, che si avvale per questa attività di un'apposita Commissione (Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I), diventa così l'organismo che autorizza la sperimentazione clinica.

Nel corso del 2008, l'attività della Commissione è stata resa molto più gravosa dall'entrata in vigore di due nuove norme. Il DL.vo n. 200 del 6 novembre 2007 ha stabilito che l'ISS rappresenta l'autorità competente per tutte le sperimentazioni cliniche di fase I, e non più solo per quelle riguardanti i prodotti farmaceutici di nuova istituzione come previsto dalla precedente normativa. Anche l'entrata in vigore del DM 21 dicembre 2007 ha introdotto delle novità molto importanti in termini di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Tale decreto, in particolare, ha stabilito delle nuove modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, introducendo l'obbligatorietà dell'inserimento delle domande nell'osservatorio della sperimentazione clinica attivo presso l'AIFA. Questo nuovo decreto ha comportato nuovi obblighi e nuove responsabilità anche per la segreteria della Commissione per la fase I.

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.

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 2008**

Nell'aprile 2008 il mandato della Commissione 2005-2008 è scaduto, e nel successivo mese di luglio è stata nominata una nuova Commissione, che nel corso del 2008 si è riunita nove volte, e si sono svolte altre due riunioni tramite audioconferenza.

Nell'arco dell'anno sono state ricevute 46 domande di autorizzazione. Il notevole aumento del carico di lavoro ha comportato la necessità di potenziare la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale del supporto (a tempo parziale) di cinque esperti. Negli ultimi mesi dell'anno è stata inoltre acquisita la collaborazione di un'ulteriore unità di personale nelle segreteria amministrativa. Tutto il suddetto personale appartiene al dipartimento del Farmaco.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande è stato di 38 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.

Come già osservato nell'anno precedente, nella maggior parte dei casi le domande di autorizzazione erano di provenienza industriale.

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 agli anni precedenti, tali richieste hanno subito un notevole calo, 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 2009**

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, si proseguirà con il 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).

Dato il notevole aumento del carico di lavoro, nel corso del 2009 si prevede di mettere in atto un programma di formazione per reclutare nuovi esperti.

L'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica dovrà essere inoltre completamente riorganizzata.

Inoltre, la Commissione continuerà 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.

È inoltre in corso di attuazione l'arricchimento del sito, con l'inserimento di sezioni anche in lingua inglese.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) 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 della 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 ovicaprina 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"*, Scientific Steering Committee (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"*, SSC (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 clinicopatologica 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 (IZS, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'IZS 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 malattia di Creutzfeldt-Jakob (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 2008**

Nel 2008 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane con lo scopo di valutare la variabilità delle EST umane e di confrontarla con i ceppi animali circolanti.

Tutti gli animali inoculati nel 2006 con i passaggi primari e secondari sono stati sacrificati quando non erano più in grado di bere e nutrirsi autonomamente.

L'analisi statistica ANOVA dei tempi intercorsi tra inoculazione e sacrificio non ha mostrato differenze tra i gruppi inoculati con il terzo passaggio, mentre ha prodotto risultati statisticamente significativi tra il gruppo inoculato con il primo passaggio MM2 e i gruppi inoculati con il primo passaggio MV2 e VV2.

L'intervallo inoculazione-sacrificio di tutti questi gruppi è risultato più corto nei confronti del passaggio precedente e suggerisce un adattamento del ceppo al topo. Resta da determinare se questa accelerazione indichi una maggiore velocità di replicazione o una maggiore patogenicità del ceppo.

La ricerca della proteina patologica PrPres mediante *Western blot* e l'esame neuropatologico sono stati eseguiti solo in alcuni campioni. Sono risultati positivi uno su due animali inoculati con la CJD genetica E200K e sette animali inoculati con il caso MM2.

Questi dati indicano che il ceppo MM2 è distinto dagli altri ceppi umani, osservazione che è in accordo con i dati pubblicati dal nostro gruppo sulla trasmissione dei ceppi umani alle arvicole rossastre (Nonno *et al.* Efficient transmission and characterization of Creutzfeldt-Jakob disease strains in bank voles. *PLoS Pathog* 2006;2(2):e12).

Oltre a produrre questi risultati abbiamo effettuato nei topi C3H la trasmissione terziaria di un caso di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica associata al glicotipo molecolari VV1/2.

Abbiamo inoltre inoculato alcuni casi umani atipici e casi di EST bovina (BSE e BASE) in topi transgenici portatori dei geni umani della PrP al posto dei geni murini endogeni della PrP.

### Attività programmata 2009

Durante questo anno, oltre a concludere le analisi biochimiche e istologiche sugli animali sacrificati, sarà necessario seguire l'evoluzione clinica nei topi CH3 del tipo VV1/2 e di tutta una serie di inoculazioni di casi umani atipici e di casi di EST animali in topi transgenici portatori dei geni umani della PrP al posto dei geni murini endogeni della PrP.

L'attività programmata per questo anno, inoltre, sarà rappresentata dall'inoculazione primaria nei topi trasgenici del ceppo umano di GSS legato alla mutazione P102L e dal confronto dei profili istolesivi ottenuti per tutti i ceppi già trasmessi sia tra di loro che con quelli già riportati in letteratura.

## 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, nell'ambito del Dipartimento TES 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 2008

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 2008 sono stati emessi 100 certificati di tipo e 79 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 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le Regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2008 sono stati emessi sei pareri.
- Controllo sui dispositivi medici prelevati dai Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS) sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 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 2008 sono state evase dieci 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 Device* e attività di elaborazione di normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2008 sette ispezioni mediamente di tre giorni, un incontro

presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e due incontri presso il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC), uno a Roma, e uno a Stoccarda della durata di tre giorni ciascuno.

#### Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 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 dalla 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 Unica sui Dispositivi medici e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative ai dispositivi medici che dovranno successivamente essere controllati.

## Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 140.000 interventi, 87.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti questa tematica nei suoi vari aspetti: Realizzazione del Registro, Valutazione dell'esito, Valutazione costo-efficacia

Dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi Medici) ha supportato questa attività attivando tre accordi di collaborazione:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2006-2007.
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2007-2009.
- Proseguimento delle attività inerenti l'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni. Accordo di collaborazione Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2008-2010.

In assenza di un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2009-2011, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli

ultimi anni. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le Regioni e Province autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la Commissione Unica sui Dispositivi medici.

Elementi fondamentali per lo studio sono l'accordo di tutte le Regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo per ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (DG Farmaco e Dispositivi medici) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN.

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento della Commissione Unica sui Dispositivi medici, società scientifiche e aziende. Si è partiti dall'inclusione delle tre Regioni che attualmente dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) sperimentando la raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi informativi correnti integrati da informazioni aggiuntive e, successivamente e progressivamente, si arruoleranno le altre Regioni. Verranno inoltre studiate metodologie per effettuare una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

### **Resoconto attività 2008**

È stata completata l'analisi della mobilità interregionale. I risultati sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia (*GIOT* 2008;34:129-34). In collaborazione con il SIDBAE sono state svolte le seguenti attività: completamento del confronto dei tracciati record disponibili nelle tre Regioni partecipanti; definizione di una prima versione del tracciato record minimo comune che è stato testato nel corso della prima fase di sperimentazione del flusso di raccolta dati. In collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) del Friuli-Venezia Giulia, nel corso della prima fase è stato provato il *record linkage* tra i dati raccolti dalle Regioni e il database CIVAB e il Repertorio nazionale dei DM. È stato costituito il gruppo di lavoro a supporto delle attività del progetto. Il 28/05/2008 è stato istituito da parte del Presidente dell'ISS il Comitato Scientifico con funzioni di supervisione tecnico-scientifica. È continuata la collaborazione con l'EAR anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement* 2003134). Membri del gruppo di lavoro hanno partecipato al gruppo PROMOTE nell'ambito delle analisi delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita (*Patient Reported Outcomes*, PRO). È stata avviata una collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). È stata avviata l'organizzazione del sito web del progetto che verrà incluso nella sezione "Registri nazionali" del sito dell'ISS.

**Attività programmata 2009**

In collaborazione con il SIDBAE, avvio della seconda fase di sperimentazione del flusso informativo nelle tre Regioni partecipanti. Arruolamento di altre cinque Regioni e avvio della sperimentazione del flusso informativo. In collaborazione con l'ASSR della Regione Friuli-Venezia Giulia, avvio della seconda fase di sperimentazione per il *record linkage* con il Repertorio Nazionale dei DM e utilizzo della classificazione nazionale dei DM (CND). Integrazione nei gruppi di lavoro e nel Comitato scientifico dei referenti delle nuove Regioni arruolate. Organizzazione di attività formative in collaborazione con le Regioni partecipanti allo studio. Collaborazione con l'EAR anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement* 2003134 e con l'AGENAS. Studio delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita in alcune Regioni in collaborazione con il gruppo PROmote. Organizzazione di un Workshop di presentazione del flusso informativo. Realizzazione del sito web. Come indicato nel protocollo dello studio, nell'ottica di ampliare l'applicazione del flusso anche all'acquisizione di dati per altri DM ortopedici, visto il notevole incremento registrato negli ultimi anni nel numero di interventi di sostituzione protesica del ginocchio, si effettuerà un'analisi della mobilità interregionale per questo tipo di chirurgia protesica.

***Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk***

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Nel progetto la nostra UO sarà sottoposta a controlli di qualità sull'efficienza e rapidità della diagnosi di batteri potenziali agenti di bioterrorismo divclasse A e B, a partire da *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* e *Francisella tularensis*. La diagnosi sarà effettuata su campioni ciechi e di controllo sia isolati che in matrici organiche e ambientali. Il primo esercizio è stato appena effettuato (inizi marzo 2009).

**Resoconto attività 2008**

Nuovo progetto appena iniziato.

**Attività programmata 2009**

Un esercizio diagnostico è stato già effettuato e un altro su batteri vivi e virulenti sarà svolto nell'ottobre 2009.

***European AIDS Treatment Network (NEAT)***

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – NETWORK OF EXCELLENCE*") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Le attività del Network (*European AIDS Treatment Network*, NEAT) sono focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle infezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca traslazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. NEAT contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT strutturato in 14 *Work Package*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 40 istituzioni partner in 16 Paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il Network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli Stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

### **Resoconto attività 2008**

Durante il 2008 i partner di NEAT hanno portato avanti, sotto il coordinamento dell'ISS, numerose attività:

- Attività educazionale e di training (oltre 37 progetti realizzati o in corso).
- Attività di ricerca clinica integrata tra partner diversi (dieci *Integration Grant* in corso).
- Disegno e organizzazione preliminare di due grandi trial randomizzati, NEAT 001 e NEAT 002.

### **Attività programmata 2009**

Oltre a continuare le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirato soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'est, e le attività di ricerca clinica integrata, NEAT si prefigge di iniziare i due grandi trial randomizzati il cui disegno e organizzazione sono stati realizzati nel 2008.

NEAT 001 si prefigge di comparare due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e NEAT 002 ha l'obiettivo di determinare la migliore modalità di trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti portatori di infezione da HIV.

## ***European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)***

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related disease*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolarne lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related disease*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in via di sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership* (EDCTP) – Partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici.

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati membri. L'articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'articolo 169 sono gli Stati membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto comunitario ad aver percorso la via dell'articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti governativi nazionali dei Paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP – EEIG si compone di tre organi:

- L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
- Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dalla WHO). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.
- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sudafrica. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di sette anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati membri, 200 milioni dalla Comunità europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

## Resoconto attività 2008

L'EDCTP coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati membri e dalla Commissione europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello spazio europeo della ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e Paesi in via di sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno, partecipando attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere numerose attività di *networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre istituzioni nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea. Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i meeting e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito [www.edctp.org](http://www.edctp.org).

## Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2008. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica. Inoltre, proseguirà l'attività di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà. Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di “fare sistema” a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del “sistema Italia” in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in sette anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale. Il problema principale che riguarda la partecipazione italiana a questo importante progetto resta la scarsa disponibilità di fondi dedicati che dovrebbe contribuire il nostro Paese. In mancanza di questa copertura finanziaria, che ovviamente non è di pertinenza dell'ISS ma di altri organi istituzionali come il Ministero della Ricerca o il Ministero degli Esteri, può diventare remota la possibilità che l'Italia ottenga finanziamenti ai propri progetti di ricerca africani.

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso (PS). Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle “Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici” istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva “presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (*omissis*) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (*omissis*)”.

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al PS, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT.

### **Resoconto attività 2008**

Sono state incluse nel SINIACA, ex art. 4 L. 493/1999, le attività della sorveglianza europea degli incidenti domestici e del tempo libero, riguardo alle quali, nel triennio 2009-11, l'ISS parteciperà in partenariato al progetto europeo INTEGRIS (*Improved methodology for data collection on accidents and disabilities Integration of European Injury Statistics*), quale centro di coordinamento italiano del sistema europeo di sorveglianza degli infortuni IDB (*Injury DataBase*), nell'ambito del VII programma quadro europeo di ricerca scientifica e tecnologica. Le attività di progetto prevedono la sperimentazione in tre ospedali pilota italiani del nuovo sistema europeo di codifica degli incidenti volto all'estensione della rilevazione dai soli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza, nonché il *data linkage* delle registrazioni di PS con quelle della SDO, in modo da poter seguire il paziente lungo tutto il decorso dell'episodio ospedaliero.

Parallelamente proseguirà su base volontaria la registrazione degli infortuni da incidente domestico registrati nei centri di PS di un campione di ospedali italiani, mediante scheda semplificata di rilevazione di PS. I dati ottenuti mediante questa attività di sorveglianza verranno incrociati, per l'analisi, con quelli ottenibili dalle rilevazioni correnti di mortalità e ricovero ospedaliero (certificati di morte e SDO).

### **Attività programmata 2009**

Per il 2008 è prevista l'analisi dei dati di PS, ricovero ospedaliero e mortalità acquisiti dal sistema relativamente agli anni 2005-06, inclusi i dati di sorveglianza degli incidenti domestici e del tempo libero raccolti in uno specifico campione nazionale di centri di PS ospedaliero nell'ambito della rete europea di sorveglianza degli incidenti, progetto UE *Injury DataBase*, di cui l'ISS è coordinatore (*National Database Administrator, NDA*) per l'Italia.

A quest'ultimo proposito personale dell'ISS a marzo 2008 ha partecipato ai corsi di formazione per NDA organizzati in Austria dal *Kuratorium fur Verkehrssicherheit (KfV)*, main partner del progetto IDB in collaborazione con la *European Association for Injury Prevention and Safety Promotion (EuroSafe)*.

Nel 2009 i risultati delle analisi sopra descritte verranno presentati nell'ambito di apposito convegno nazionale sul controllo e la prevenzione degli incidenti domestici. La seconda metà del 2009 sarà dedicata alla redazione del secondo rapporto sul SINIACA.