

Ciò ha già comportato il riesame di una serie di attività, al fine di attribuire alle stesse la giusta natura di attività commerciale ovvero istituzionale.

Nel corso del 2004 sarà, inoltre, ultimato il processo di analisi dei servizi a pagamento che culminerà nell'emanazione del nuovo tariffario, impostato secondo i principi di carattere economico generale.

Fra gli aspetti più qualificanti la riforma dell'Istituto, giova ricordare in questa sede, la rinnovata disciplina amministrativo-contabile, la quale, fra l'altro, ha teso all'adeguamento dell'utilizzazione delle risorse economiche e finanziarie alla mutata realtà giuridica dell'Istituto, recependo, in tal modo, le più recenti disposizioni normative sulla contabilità analitica per centri di costo.

Com'è noto, l'adozione della contabilità analitica per centri di costo consente di evidenziare non solo le spese (aspetto finanziario) ma anche i costi (aspetto economico) dell'attività svolta dall'Ente. Essa si rileva, pertanto, uno strumento fondamentale per realizzare una gestione ispirata a criteri di economicità.

Al fine di dare piena ed effettiva attuazione alla nuova normativa, è prevista la contestuale creazione di unità operative e di attività procedurali a ciò specificatamente preposte.

Tutti i benefici connessi all'adozione del nuovo regolamento di contabilità e le stesse semplificazioni correlate all'introduzione di un sistema decentrato di gestione della spesa, saranno effettivi unicamente dopo una fase di inevitabile assestamento, in cui fondamentale sarà il supporto dell'amministrazione centrale.

PAGINA BIANCA

PARTE 3
Ricerca d'eccellenza
e progetti speciali

PAGINA BIANCA

RICERCA D'ECCELLENZA

Dopo settant'anni dalla fondazione dell'Istituto, tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS anche dopo la riforma, che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Forte di una lunga tradizione, l'Istituto cambia veste: pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete, per esempio nella conduzione delle ricerche con enti e istituzioni private. Diversi, infatti, dei nuovi filoni di studi che fanno parte dell'eccellenza della ricerca che viene condotta in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ed enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

Ma è un doppio binario quello che continua ad attraversare la vita dell'ISS ed è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'Istituto, infatti, è parte di una rete importante di collaborazioni nazionali e internazionali, di contatti, di scambi di collaborazioni per progetti di eccellenza dei quali non di rado è coordinatore o supervisore, tutti contemporaneamente mirati alla crescita della conoscenza e alla tutela della salute della collettività.

Lotta all'AIDS

Livelli di eccellenza sono stati raggiunti anche nella ricerca sull'AIDS, finanziata e coordinata in Italia dall'Istituto sin dal 1988 attraverso il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS promosso dal Ministero della Salute. In collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina Tat che i ricercatori dell'ISS hanno dimostrato essere capace, nelle scimmie, di inibire la replicazione del virus. L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Sempre nell'ambito della ricerca sui farmaci, importanti risultati si sono ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'HIV.

Ricerca contro il cancro

Attivo nella ricerca contro il cancro, l'Istituto, tra le sue più recenti ricerche, sta conducendo uno studio di sieroproteomica, con lo scopo di ottenere diagnosi sempre più precise e più precoci. La ricerca, coordinata dall'ISS in collaborazione con i principali centri oncologici italiani, è basata sull'analisi dei sieri di pazienti al fine di identificare il *pattern* sieroproteico specifico delle più importanti neoplasie, che possa consentire di diagnosticare il tumore in fase iniziale. Altri studi sono focalizzati, invece, sull'identificazione di fosfoproteine specifiche delle cellule tumorali, *target* potenziali di una terapia molecolare. Sempre nell'ambito della progettazione di nuovi farmaci, altri studi sono centrati invece sui geni di microRNA,

soppressori dell'espressione genica e oncosoppressori in talune neoplasie: questi studi potrebbero portare allo sviluppo di una nuova famiglia di farmaci molecolari antitumorali a bassa tossicità. Queste ricerche sul cancro, frutto dell'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute, Girolamo Sirchia, e dal Segretario del Dipartimento della Sanità e dei Servizi umani degli Stati Uniti d'America, Tommy G. Thompson, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori tra quelle che potrebbero dare, a breve termine, i risultati più significativi.

Un altro importante capitolo della lotta contro il cancro riguarda anche la sperimentazione clinica, italiana ed europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questo filone di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da cancro.

Studio delle cellule staminali

Tra le nuove frontiere della medicina l'Istituto è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, pre-cliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie di importanza maggiore, come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

Lotta alle malattie infettive

Negli ultimi quarant'anni più di cinquanta nuovi agenti di infezione sono stati scoperti e altri agenti più classici sono stati protagonisti di gravissime emergenze, quali ad esempio l'espansione delle epidemie di AIDS, malaria e tubercolosi.

La ricerca dell'ISS in questo settore si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Punte di eccellenza sono state raggiunte nell'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani ottenuti con avanzate biotecnologie mediche e capaci di contrastare oggi molto più efficacemente che in passato la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Attiva e produttiva è anche la ricerca per la lotta agli agenti infettivi recentemente emersi come la SARS e l'influenza aviaria nonché di altri agenti di probabile uso bioterroristico, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. L'ISS ha infatti messo a punto tecniche avanzate di biologia molecolare per la diagnosi di antrace, SARS e vaiolo in due o sei ore. Particolare importanza, al fine di definire strategie di prevenzione ottimali per le più importanti malattie infettive è la ricerca, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, sull'impatto in sanità pubblica della resistenza dei principali patogeni ai comuni antibiotici. Lo scopo ultimo di questa ricerca multicentrica sarà definire la mappa delle principali patologie infettive gravi nel nostro Paese associata all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Malattia di Creutzfeldt-Jakob

La caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob, è un importante filone di ricerca svolto in Istituto che si riferisce a una delle emergenze sanitarie più recenti. L'Istituto, inoltre, è presente in numerose pubblicazioni internazionali in questo campo grazie agli studi sui meccanismi che regolano le cause e lo sviluppo della malattia di Creutzfeldt-Jakob e della variante umana della stessa malattia, oltre che per le ricerche sui meccanismi di inattivazione dei prioni. Tra i risultati prodotti in questo settore c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Valutazione della qualità in sanità

Per capire il livello della qualità di alcune prestazioni terapeutiche nelle strutture italiane, dal Nord al Sud, il Ministero della Salute ha affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie nelle diverse strutture pubbliche che vi avrebbero aderito su base volontaria. L'obiettivo di questa operazione, cosiddetta di *benchmarking*, è quello di stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso il confronto dei risultati, che devono essere resi pubblici prima di tutto agli operatori del settore e poi alla collettività che usufruisce dei servizi sanitari. Tra le prime strutture a essere monitorate vi sono state novantotto cardiocirurgie sulle quali è stato effettuato uno studio degli esiti di by-pass aorto-coronarico. Sono seguiti gli studi degli esiti dell'artroprotesi d'anca e della radioterapia del carcinoma del seno.

Reti epidemiologiche

L'ISS è sede della più grande e importante rete epidemiologica del Paese. In Istituto quindi, dove vengono studiati e caratterizzati virus e batteri, come l'influenza o la meningite, studiandone anche i meccanismi di inibizione e i relativi test diagnostici, sono anche monitorate tutte le malattie infettive, comprese quelle emergenti e riemergenti, costituendo così un osservatorio privilegiato in grado di orientare la politica sanitaria nelle strategie di prevenzione più efficaci. Si tratta di reti di sorveglianza d'eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS, allestita sin dagli inizi dell'emergenza AIDS e che ogni anno segue l'andamento dell'infezione del Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti anche quella del Registro della malattia di Creutzfeldt-Jakob, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti nel Paese e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, uno strumento, quest'ultimo, che, oltre a stimare l'incidenza di patologie a bassa prevalenza, può avere una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie non sempre conosciute e quindi così difficili da gestire e affrontare.

Importanti studi epidemiologici sono stati condotti anche in relazione ai fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori, come nel caso dello studio sulla correlazione tra insorgenza di patologie oncologiche ed esposizione all'amianto, oppure sulla correlazione tra insorgenze di queste stesse patologie e l'esposizione della popolazione a sorgenti elettromagnetiche.

Sempre dall'impegno sul fronte epidemiologico dell'Istituto sono nate due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare, a seconda degli stili di vita e dei fattori di rischio individuali, la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie.

Sul piano socio-sanitario, inoltre, molto importante è l'impegno dell'Istituto nella lotta contro il fumo, la droga e l'alcol, attraverso la consulenza scientifica per la promozione di campagne e di stili di vita corretti e il sostegno e l'orientamento nella lotta all'alcol e al fumo. Su queste problematiche esiste, infatti, sia un osservatorio epidemiologico che un filone di studi sugli effetti di queste sostanze e sul loro abuso.

Sicurezza alimentare e ambientale

La sicurezza alimentare e ambientale è anche un altro grande capitolo dell'attività di eccellenza dell'Istituto che è impegnato nello studio e nel controllo di ciò che riguarda l'aria, l'acqua e il suolo.

Dalle acque di balneazione alle acque potabili e alle acque minerali, vengono studiati in Istituto i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo alimentare per elevare sempre più il livello di sicurezza dei cittadini.

E, sempre nell'ambito della prevenzione dei danni che possono derivare dall'ambiente, diversi filoni di studio riguardano le sostanze presenti anche nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento *indoor*" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Impegno internazionale

La tradizione di collaborazioni con il resto del mondo risale alle origini dell'ISS che sin dalla sua nascita affronta la lotta della malaria a sostegno della *Rockefeller Foundation*.

Tra le diverse attività svolte a livello internazionale, l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche, e promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali – Banca Mondiale, UE, OMS, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali – o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo italiano. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza dell'OMS, di cui l'Istituto è Centro collaborativo.

Attraverso la rete degli addetti scientifici italiani, a cui l'ISS contribuisce in maniera fattiva con la progettazione e la realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi, viene promossa attivamente l'immagine della competenza e delle potenzialità dell'ente in vari contesti. Si citano, ad esempio, i protocolli con il Regno Unito e altri Stati membri dell'UE, l'Australia, la Cina, il Giappone, Israele, il Sudafrica, l'Argentina, la Russia, il Kazakhstan, l'Albania, la Serbia, con risorse finanziarie assicurate dal MAE e dai Paesi ed enti di controparte.

L'ISS effettua e promuove, attraverso la collaborazione con entità associate dell'SSN, la realizzazione di interventi di assistenza tecnica, ricerca, formazione nei settori della sanità e biomedicina, dello sviluppo di politiche e servizi socio-sanitari, di risanamento e protezione

dell'ambiente, di appoggio al microsviluppo delle comunità e all'autosufficienza dei servizi pubblici di base nell'ambito dei processi di riforma sanitaria e aggiustamento strutturale proposti dalle Nazioni Unite e da altri enti internazionali.

I settori indicati vengono trattati nella loro interdipendenza e generano tecniche, tecnologie, schemi organizzativi, ricerche e attività formative che servono a sostenere i programmi internazionali nei quali la ricerca applicata, lo sviluppo dei sistemi sanitari, la lotta alle patologie fondamentali sono visti in collegamento con i servizi e le strutture di livello intermedio o nazionale necessari per sostenerli e qualificarli.

Accordo NIH-ISS

Una menzione speciale, per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS, merita l'accordo con gli NIH, che rappresenta un importante traguardo per l'ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina: dallo studio delle malattie degenerative alle malattie infettive e alla salute della donna e riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di partnership in Paesi terzi finalizzate a ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di quest'accordo, formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

PROGETTI SPECIALI

Si presenta di seguito il resoconto dell'attività di ricerca svolta dall'ISS nel 2003 nell'ambito dei Progetti speciali (in ordine alfabetico). Per ciascun progetto si riporta anche l'attività programmata per il 2004.

Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV

Stime dell'OMS indicano che entro l'anno 2002 saranno oltre 50 milioni gli individui (di cui più del 90% nei Paesi in via di sviluppo) infettati con il virus HIV, l'agente causale dell'immunodeficienza acquisita umana (AIDS). Lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS rappresenta l'unico approccio realistico per il controllo della diffusione dell'infezione da HIV nel mondo e, in particolare, nei Paesi in via di sviluppo. La sua realizzazione richiede un grosso impegno scientifico e, pertanto, per ottimizzare le probabilità di successo sono essenziali da una parte, una stretta sinergia tra scienziati altamente qualificati, sia del settore pubblico che di quello privato e dall'altra, finanziamenti adeguati. Per questo scopo, si propone una collaborazione tra l'ISS e Chiron, che si basa sui notevoli risultati già ottenuti indipendentemente da entrambi i partner nel campo della ricerca sui vaccini.

A tal riguardo, il Reparto Infezioni da Retrovirus dell'Istituto (diretto da Barbara Ensoli) è coinvolto in prima linea da molti anni nello sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS e ha recentemente ottenuto risultati molto promettenti, allestendo un vaccino basato sulla proteina Tat o sul Tat-DNA che è stato in grado di inibire la replicazione virale e la progressione della malattia verso l'AIDS nel modello della scimmia. Inoltre, gli scienziati in ISS hanno dimostrato che la proteina Tat nella sua forma biologicamente attiva ha caratteristiche di adiuvante, indirizzando la risposta immune verso risposte cellulo-mediate, essenziali per la protezione contro patogeni intracellulari.

Sulla base di questi promettenti risultati, è stato deciso di effettuare in Italia trial clinici di fase I con la proteina Tat, che inizieranno entro l'anno 2002. La sperimentazione di fase I prevede due protocolli, uno per il vaccino terapeutico in volontari sieropositivi, l'altro per quello preventivo in volontari sieronegativi. I trial clinici sono sponsorizzati dall'ISS e il responsabile scientifico è Barbara Ensoli. Essi si effettueranno presso tre centri clinici, a Roma e Milano, e avverranno con la collaborazione di gruppi di ricerca italiani già inseriti nell'ICAV (Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, che è parte del Programma nazionale AIDS). La durata di questa fase della sperimentazione sarà di circa un anno.

Allo stato attuale, il vaccino è in fase di produzione. Al termine di tale fase, prevista entro luglio-agosto, verrà richiesta al Ministero della Salute l'autorizzazione per la sua somministrazione all'uomo. Dopo l'approvazione da parte del Ministero della Salute, i protocolli clinici saranno sottoposti ai Comitati Etici dei siti clinici. Solo dopo la loro approvazione si potrà procedere all'arruolamento dei volontari. L'inizio degli arruolamenti e quindi della sperimentazione clinica è previsto entro la fine del 2002. Le fasi successive della sperimentazione saranno realizzate sia in Italia che in Africa per verificare l'immunogenicità (fase II) e l'efficacia (fase III) nell'uomo di tale approccio vaccinale. Il completamento di questi studi e l'analisi dei dati da essa prodotti richiederà un periodo di tempo non inferiore ai 7 anni.

A questo proposito il Reparto Infezioni da Retrovirus ha stretto forti legami con i Paesi in via di sviluppo in Africa e, in particolare, con l'Uganda, il Sud Africa e lo Swaziland e sta effettuando studi sul campo (studi sul background immunologico dei pazienti infettati da HIV, sulla caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti e di fattibilità) preliminari e necessari per la sperimentazione di un vaccino contro l'HIV.

Lo scopo del presente programma per il triennio 2002-2004 è quello di sviluppare un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla combinazione degli antigeni di HIV-1 che saranno sperimentati in trial clinici di fase I, condotti indipendentemente dall'ISS con il proprio vaccino Tat e dalla Chiron con il proprio vaccino Env e Gag. Il programma sarà coordinato da Barbara Ensoli per l'ISS e da Rino Rappuoli per la Chiron. Il programma sarà completato in 42 mesi e terminerà con l'identificazione di un candidato vaccinale combinato, prodotto in condizioni *Good Laboratory Practices* (GLP) e pronto per l'approvazione all'utilizzo nell'uomo.

Per ottimizzare le probabilità di successo, il programma scientifico sarà organizzato in 6 fasi distinte e consecutive: 1) produzione di antigeni e di sistemi di delivery; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e/o Gag e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP dal candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; 6) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per l'approvazione del suo uso nell'uomo.

Resoconto attività 2003

L'obiettivo principale del programma congiunto ISS-CHIRON consiste nello sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla combinazione di antigeni che sono già in sperimentazione clinica di fase I (Tat per l'ISS e Env/Gag per Chiron).

Il programma è articolato nei seguenti obiettivi principali, l'acquisizione di ciascuno dei quali richiede coordinamento e attenta pianificazione, come dimostrato dalle attività sinora svolte:

- Produzione di antigeni e sistemi di *delivery*
L'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva). CHIRON ha prodotto e fornito all'ISS la proteina Gag di HIV-1, gag-PLG di HIV-1, la proteina Env di HIV-1 ($\Delta V2$), env-PLG di HIV-1, peptidi Env di HIV-1, la proteina Gag di SIV_{mac239}, gag-PLG di SIV_{mac239}.
- Uso di Tat come adiuvante per per Env e/o Gag e individuazione di formulazioni appropriate per gli antigeni combinati
Sono stati condotti esperimenti combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV. Esperimenti con Tat ed Env ($\Delta V2$) sono in fase attualmente in corso.
- Studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino
Sono stati effettuati studi per la comparazione di approcci vaccinali singoli e combinati, utilizzando il modello murino.
- Trial preclinici di efficacia (sistemica e mucosale) in primati non umani
Sulla base degli studi condotti nel topo, sono stati iniziati due studi nella scimmia per valutare innocuità, immunogenicità ed efficacia dei due candidati vaccinali, uno che combina Tat di HIV a Gag di SIV e l'altro con Tat ed Env di HIV-1.

Attività programmata 2004

Per l'anno 2004 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati per il triennio 2002-2004, al fine di raggiungere lo scopo della identificazione di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

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 626/94. 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*, la *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 2003

Nel corso del 2003 è proseguita l'attività di implementazione dell'Archivio Preparati Pericolosi, ed è stata perfezionata l'interfaccia con l'utenza, sia per quanto riguarda i Centri Antiveneni che accedono al Servizio, sia per quanto riguarda le aziende che trasmettono i dati per la prima volta o modificano le voci già contenute nell'Archivio.

È proseguita anche l'attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche: per circa 300 sostanze sono state approntate nuove schede tossicologiche o sono state aggiornate schede già precedentemente contenute nel database.

È stato aggiornato anche il database contenente l'elenco delle sostanze classificate ai sensi della Direttiva 67/548/CEE in linea con il 28° Adeguamento al Progresso Tecnico.

È proseguita anche l'attività di definizione di una nuova banca dati sugli agenti cancerogeni

Attività programmata 2004

Per il 2004 è prevista l'inclusione nell'Archivio Preparati pericolosi dei preparati che rientrano nel campo di applicazione della Direttiva 98/8/CE sui biocidi e della Direttiva 91/414/CE sui prodotti fitosanitari; il programma client per l'inserimento dati dovrà quindi essere leggermente modificato per tener conto delle peculiarità dei nuovi settori merceologici che entreranno nella banca dati.

Proseguirà la raccolta e selezione critica dei dati tossicologici ed ecotossicologici su sostanze chimiche di interesse nazionale per l'implementazione dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.

La banca dati sulle sostanze classificate a livello comunitario sarà aggiornata per tener conto del nuovo aggiornamento comunitario, il 29° Adeguamento al Progresso Tecnico.

Si prevede infine di completare e mettere in linea la nuova banca dati sugli agenti cancerogeni.

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, che forniscono un quadro generale ed esaustivo del medicinale stesso. In tale attività di valutazione sono coinvolti l'ISS e il Ministero della Salute che, operando in sinergia, assicurano che i medicinali disponibili siano sempre di livello elevato. Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione di un farmaco è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale è prodotto, condizioni che devono rispondere ai requisiti stabiliti da una serie di normative nazionali e internazionali che nella loro complessità definiscono le GMP (*Good Manufacturing Practices*, Buone Pratiche di Fabbricazione). Il rispetto da parte delle aziende produttrici di tali norme è assicurato mediante visite ispettive, effettuate da personale opportunamente addestrato che valuta la corrispondenza delle varie produzioni alle GMP. Al pari di altri aspetti associati ai medicinali, anche quello ispettivo è stato oggetto di un processo di armonizzazione prima europeo e quindi internazionale, che ha visto coinvolta, negli ultimi anni, l'intera UE e il Canada in un processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive".

Come segnalato nella relazione dello scorso anno, in questo processo è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS, in quanto struttura tecnica che fornisce sia supporto analitico su campioni prelevati in ambito ispettivo, sia personale tecnico che partecipa in maniera congiunta alle visite ispettive stesse.

Lo sforzo dell'Istituto nell'ambito del Mutuo Riconoscimento sarà concentrato, per quanto riguarda le proprie attività, sullo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (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 nell'ambito dell'Istituto costituirà il passo ultimo e indispensabile per il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'UE e dal Canada nell'ambito del processo in atto.

L'Istituto, oltre all'impegno descritto per portare le proprie strutture sotto SAQ e soddisfare i requisiti del Mutuo Riconoscimento, ha effettuato nel 2001-inizio 2002 anche un notevole sforzo a supporto delle attività ispettive del Ministero della Salute, ben conscio del suo ruolo di organismo tecnico dell'SSN e della notevole valenza tecnica e politica del problema.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato e lo sarà anche in futuro sui seguenti punti:

- messa a disposizione di un certo numero di tecnici che hanno ricevuto un training intensivo e che sono stati quindi utilizzati in veste di ispettori. Inizialmente, l'Istituto ha fornito 15 tecnici ma un successivo reclutamento, effettuato agli inizi del 2002 in condizioni di minore emergenza, ha consentito di portare a 26 il numero attuale delle unità dedicate a tempo parziale a tale attività. Tali tecnici sono stati prontamente avviati ad un ciclo di corsi di formazione di primo e secondo livello sulla base di un programma comune con il Ministero della Salute;
- intervento dell'Istituto nello sviluppo del Manuale di Qualità e delle procedure ispettive per gli ispettori dell'Istituto e del Ministero. Tale intervento, operato in base ad una convenzione tra Istituto e Ministero della Salute, dovrebbe consentire, pur tenendo conto della estrema ristrettezza dei tempi, di sviluppare un sistema ispettivo che possa operare nell'ambito di procedure maggiormente rispondenti ai requisiti stabiliti dal processo di Mutuo Riconoscimento;
- effettuazione di un certo numero di ispezioni in team composti da ispettori europei;
- avvio delle procedure di arruolamento di ispettori con grande esperienza nel settore della produzione farmaceutica, da avviare rapidamente all'attività ispettiva;
- avvio delle procedure di arruolamento di un coordinatore con grande esperienza nel settore della gestione delle attività ispettive, in grado di armonizzare l'operato del pannello degli ispettori del Ministero e dell'Istituto.

Alla luce di quanto illustrato, appare evidente come l'attività ispettiva svolta dall'Istituto non possa considerarsi certo di natura temporanea. In realtà, tale attività ha ormai raggiunto, dopo un avvio sostanzialmente dettato da una situazione di emergenza, un'importanza ragguardevole nel settore delle attività istituzionali dell'Istituto e dovrà essere pertanto sicuramente potenziata in futuro. Tale attività verrà pertanto dotata di una struttura organizzativa che garantirà piena efficienza operativa e gestionale nel rispetto di una stretta interazione con il Ministero della Salute. La collocazione di tale struttura all'interno dell'Istituto è in via di definizione.

Resoconto attività 2003

L'attività relativa alla valutazione della qualità, della sicurezza d'uso e dell'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, 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 Sistema di Assicurazione della Qualità (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’UE e dal Canada nell’ambito del processo allora in atto.

L’impegno dell’Istituto, a supporto delle attività ispettive, si è focalizzato nel 2003 sui seguenti punti:

- messa a disposizione di personale tecnico a tempo parziale utilizzato in veste di Ispettore per API per effettuare ispezioni a 55 siti produttivi;
- messa a disposizione di personale tecnico a tempo parziale utilizzato in veste di Ispettore per forme farmaceutiche finite (specialità medicinali) per effettuare ispezioni a 30 siti produttivi;
- revisione del Manuale di Qualità, emesso alla fine del 2002 e giudicato molto valido dagli Ispettori canadesi ed europei, e delle procedure ispettive per gli ispettori dell’Istituto e del Ministero;
- sviluppo della attività del Comitato Consultivo Tecnico dell’Ispettorato (CCTI) e arruolamento quale coordinatore di un esperto di valore internazionale, già direttore dell’Ispettorato dell’Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA);
- espletamento delle procedure di arruolamento di tre ispettori con grande esperienza nel settore della produzione farmaceutica per le ispezioni ad officine che producono API;
- effettuazioni da parte dell’Assicuratore di Qualità dell’Istituto per le attività ispettive di *audit* periodici al fine di valutare lo stato di mantenimento del Sistema di Qualità stesso;
- effettuazione di un corso costituito da sei moduli di formazione avanzata organizzato dalla *Parenteral Drug Association* (PDA) per Ispettori Senior e Junior;
- avvio di un programma di “ispezioni osservate” da parte del Coordinatore del CCTI.

Alla luce di quanto illustrato, appare evidente come l’attività svolta dall’Istituto nell’ambito dell’Accordo di Collaborazione nel 2003 abbia consentito il raggiungimento di numerosi importanti obiettivi.

Attività programmata 2004

Nell’ambito del 2004, il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell’Accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003. In particolare, deve essere 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. Attualmente l’Accordo di Collaborazione è previsto in scadenza per la prima decade di luglio, ed entro tale periodo sono state programmate e saranno effettuate 32 ispezioni ad Officine Farmaceutiche che producono materie prime e 11 ispezioni ad officine che producono specialità medicinali.

È stata inoltre sviluppata una corposa programmazione della formazione degli Ispettori Senior, Junior e degli Osservatori, sia utilizzando l’esperto coordinatore del CCTI, che utilizzando corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Tale programma è stato formalizzato come previsto dalle relative procedure del sistema. In particolare la formazione si caratterizza per l’effettuazione di workshop, di giornate di formazione e di momenti di scambio culturale con l’obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari Ispettori nell’individuazione delle

deviazioni presenti e nella loro classificazione in base alla gravità e al loro impatto sul farmaco o sull'API che vengono prodotti. In tal senso è in programma la continuazione di tutte le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, in cui, a turno, l'Ispettore Senior svolge e svolgerà le ispezioni in presenza del coordinatore del CCTI che, senza influenzare minimamente lo sviluppo dell'ispezione stessa, valuterà il grado di preparazione e di capacità ispettiva dell'Ispettore stesso.

È inoltre previsto un programma di *audit*, a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, anche al fine di identificare se esistano specifici punti che possano richiedere, ad un anno e mezzo dalla sua messa in vigore, specifica revisione e ottimizzazione, anche alla luce delle trasformazioni in essere al Ministero della Salute e in funzione della nascente Agenzia.

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".

Recentemente 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 (6 nei primi 5 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.