

Attività programmata 2005

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*
 - Nel corso del 2005 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento.
 - Verrà inoltre curata una prima spedizione di campioni in USA, corrispondente a circa 700 sieri e sarà iniziata l'analisi da parte del centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda. Entro la fine dell'anno si prevede di avere i primi risultati delle relative elaborazioni.
 - Nel corso del 2005 saranno anche iniziate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un "pattern" di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani. Nel corso del 2005 si prevede quindi di iniziare la validazione di questi primi risultati ottenuti nello "Studio Pilota" utilizzando i sieri raccolti nel contesto del Programma Italia-USA ed estendendolo anche ad altri stadi della neoplasia della mammella.
 - Sarà inoltre avviato il Programma Fellowship: alla data attuale uno dei borsisti è già in USA, mentre altri 7 sono in partenza entro il mese di ottobre. Si prevede che entro la fine dell'anno tutti gli 8 borsisti abbiano raggiunto le loro rispettive sedi (4 borsisti al NCI e 4 alla GMU) e che diventino completamente operativi.
 - Entro la fine dell'anno 2005 si prevede inoltre di raccogliere altri circa 3000 sieri, di procedere all'inserimento delle relative schede nel database e di effettuare una seconda spedizione di sieri in USA.

- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

Alla luce dell'enorme potenzialità applicativa dei miR, nel corso del 2005 molti studi sono programmati per indagare in dettaglio i meccanismi di regolazione cellulare modulati dai miR. Soprattutto, la potenziale rilevanza dei miR per la diagnosi e terapia delle patologie neoplastiche stimola l'attività dei gruppi di ricerca coinvolti nel Programma Italia-USA *ad hoc*. Tra i vari studi in quest'ambito, quello avviato dal Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS e il laboratorio di Carlo Croce (USA) mirano a identificare i miR-221 e -222 come elementi chiave che inibiscono la proliferazione eritropoietica ed eritroleucemica attraverso la repressione diretta del gene c-kit, la cui attivazione costitutiva è anche responsabile dell'insorgenza dei tumori stromali gastrointestinali. Un altro studio iniziato dagli stessi ricercatori tende a dimostrare che i miR-15 e -16 inducono apoptosi mediante una specifica regolazione del gene di BCL2. Questi studi mirano a dimostrare che i miR possono giocare un ruolo decisivo nella regolazione della proliferazione neoplastica e nell'evoluzione clinica della malattia e si candidano quindi come nuovi strumenti di grandissima potenzialità per la diagnosi e, soprattutto, per la terapia di numerose neoplasie. In effetti, poiché i miR possono essere facilmente prodotti per sintesi, si prevede di utilizzare terapeuticamente i miR dotati di attività oncosoppressiva in modelli sperimentali di neoplasia, con conseguenze del massimo interesse per lo sviluppo della terapia oncologica e dell'industria biotecnologica.

Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva, inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico anche su larga scala sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le Istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro Europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del network WHO per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, *Bacillus anthracis* e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico “deve” avere e cioè:

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente
- poter essere preparato in grandi quantità
- poter essere conservato e disseminato con facilità
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria)

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all’antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull’agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti gap di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l’ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operativa, in particolare mirati a generare:

- test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- farmaci innovativi
- un vaccino sicuro ed efficace

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l’individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput* screening di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini.

Resoconto attività 2004

Il Progetto Antrace è organizzato in 8 linee di ricerca dirette ognuna da ricercatori italiani che appartengono sia all’ISS e altri Istituti di ricerca sanitaria, sia a varie università italiane.

Le linee di ricerca sono:

- antrace umano: diagnosi e tipizzazione molecolare
- tossine, anticorpi antigenizzati e vaccini
- diagnosi dell'antrace veterinaria in modelli sperimentali
- sorveglianza dell'antrace veterinario
- antrace e ricerca nel campo biomilitare
- anticorpi antitossine e peptidi per immunoterapia dell'antrace
- peptidi mimetici per la terapia dell'antrace
- tossine dell'antrace: meccanismi d'azione.

Nel primo anno di attività, il Progetto ha cominciato con la pianificazione, l'integrazione e ogni specifica attività di ricerca in ognuna delle quali ci sono stati progressi significativi, esemplificati dalle pubblicazioni scientifiche in riviste qualificate, partecipazioni e incontri nazionali e internazionali e attività di formazione.

In particolare è stato messo a punto un complesso sistema di tipizzazione degli isolati italiani di *Bacillus anthracis* confrontato con data base internazionale.

Inoltre sono state validate tecniche qualitative in real time PCR e sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza dell'attività delle tossine di antrace e della possibilità di neutralizzarne l'azione attraverso anticorpi e frammenti anticorpali (alcuni dei quali brevettati).

Attività programmata 2005

La ricerca proseguirà lungo tutte le linee e gli obiettivi del Programma, mirando in particolare all'ottenimento dei seguenti prodotti:

- la generazione di tecnologie per la tipizzazione molecolare di ceppi italiani e internazionali di antrace proveniente da varie regioni europee con la formulazione di un possibile albero genealogico;
- un raffinamento delle ricerche di diagnosi rapida di *Bacillus anthracis* da campioni biologici;
- la generazione di peptidi e frammenti anticorpali capaci di neutralizzare il complesso tossico dell'antrace.

Questa ricerca proseguirà nel 2006 con l'estensione sull'uso di anticorpi e frammenti neutralizzanti, le tossine dell'antrace in modelli animali.

Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health*

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Sono promossi progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze, la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive e il tabagismo. Una parte delle risorse consentirà la creazione di *partnership* in Paesi terzi per ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomediata, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli

Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genoma Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.*

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University; Public Health Research Institute; Washington University School of Medicine; Rockefeller University; University of Illinois at Chicago; University School of Medicine Boston; Vanderbilt University Medical Center.*

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

Stime della WHO indicano che alla fine dell'anno 2004 erano oltre 40 milioni gli individui infettati con dal virus HIV, l'agente causale dell'immunodeficienza acquisita umana (AIDS). Oltre il 75% di questi individui vive nei paesi in via di sviluppo. Il numero delle nuove infezioni nel 2004 si è mantenuto elevato, intorno ai 5 milioni. Lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS rappresenta l'unico approccio realistico per il controllo della diffusione dell'infezione 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, nell'anno 2003 si è stabilita una collaborazione tra l'ISS e Chiron, con l'obiettivo di sviluppare un vaccino contro l'HIV/AIDS. La collaborazione si basa sui risultati ottenuti indipendentemente dalla Chiron e dall'ISS con i rispettivi vaccini. L'ISS ha sviluppato un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, che, negli esperimenti preclinici su piccoli animali e in scimmie, si è dimostrato sicuro, immunogenico e in grado di indurre una risposta immune capace di controllare la replicazione virale e l'evoluzione della malattia nelle scimmie vaccinate e successivamente cimentate con un virus SHIV patogeno. Sulla base di questi risultati, nel 2004 l'ISS ha sponsorizzato un trial clinico di fase I, in individui sia sieronegativi che sieropositivi, per valutare la sicurezza di questo approccio vaccinale nell'uomo. I risultati di questo trial sono previsti entro il 2005. 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 anche in aree geografiche ad alta prevalenza e incidenza di infezione da HIV. 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 Uganda, Sud Africa e Swaziland e sta effettuando studi epidemiologici, immunologici e virologici preliminari alla futura sperimentazione vaccinale. Inoltre, il Reparto effettua attività di training e di trasferimento delle tecnologie necessarie per la sperimentazione vaccinale al personale clinico e di laboratorio dei siti sia italiani che africani che saranno coinvolti nei trial clinici.

Dal suo canto, la Chiron ha dimostrato che la vaccinazione con una proteina ricombinante di env gp120 modificata in modo da esporre il sito di legame al CD4 induce nelle scimmie

anticorpi capaci di neutralizzare anche isolati eterologhi in vitro. Questo approccio è in fase di sperimentazione nell'uomo.

Pertanto, l'accordo ISS/Chiron prevede studi preclinici in scimmie sull'efficacia della combinazione degli antigeni di HIV-1 dell'ISS e della Chiron. Per ottimizzare le probabilità di successo, il programma scientifico è 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.

Nel 2003-2004 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 modificata di HIV-1 (V2-Env), env-PLG di HIV -1, peptidi Env di HIV -1, la proteina Gag di SIV mac239 e gag-PLG di SIV mac239. Sono stati inoltre condotti esperimenti combinando Tat di HIV -1 e Gag di SIV e con Tat e V2-Env, nel topo e nella scimmia.

Resoconto attività 2004

Gli studi sono continuati secondo la schedala indicata nel programma. Sulla base dei risultati ottenuti nel topo nel 2004, sono 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 2005

Per l'anno 2005 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati nell'accordo, al fine di raggiungere lo scopo della identificazione di un vaccino combinato contro l'HIV 1 AIDS.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

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

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

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

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

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/94. 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, l'US Environmental Protection Agency e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

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

Resoconto attività 2004

Nel corso del 2004 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 Antiveleno 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 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 2005

Per il 2005 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 a officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti a uso farmaceutico

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco - AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede 5 moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio schema). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di Collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali, meglio descritti di seguito, quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni a officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive a 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 2004

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

Come riportato nella precedente relazione per il 2003, 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'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 nella precedente relazione relativa appunto al 2003. Nell'ambito del 2004, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno. In totale, per il 2004 sono state effettuate con team interamente dell'Istituto 15 ispezioni a officine che producono specialità medicinali e 49 ispezioni a officine produttrici di API, per un totale di 64 ispezioni, ciascuna di durata da tre a cinque giorni.

È stata inoltre mantenuta nell'ambito di quanto programmato la formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, sia utilizzando l'esperto coordinatore del CCTI Dr. Steve Farchild, sia 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 è stata caratterizzata dalla 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 nella 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 della ispezione stessa, ha valutato il grado di preparazione e di capacità ispettiva dell'ispettore stesso. Nel 2004 sono state effettuate 3 ispezioni osservate, che con le 7 del 2003 porta a 10 il numero totale degli ispettori team leader valutati direttamente sul campo. Inoltre, il CCTI si è riunito 10 volte, con frequenza all'incirca mensile, per la definizione delle problematiche relative all'attività ispettiva, alla formazione e a eventuali aspetti di tipo tecnico anche su specifica richiesta del Dirigente dell'Ispettorato del Ministero della Salute.

È stato inoltre rispettato per il 2004 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, anche al fine di continuare a identificare specifici punti che possano

richiedere, a un anno e mezzo dalla messa in vigore, specifica revisione e ottimizzazione, anche alla luce delle trasformazioni in essere al Ministero della Salute e in funzione della istituita Agenzia.

Attività programmata 2005

Nell'ambito del 2005 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003 e 2004. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni a officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno, anche in considerazione dei mutamenti di organico avvenuti sia in Istituto che al Ministero della Salute in concomitanza con la creazione dell'AIFA.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, sia continuando a utilizzare l'esperto coordinatore del CCTI, che i corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. 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. Secondo procedura, il programma di formazione per il 2005 è già stato predisposto, approvato e avviato sin dai primi di febbraio. Verranno anche continuate le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, che sono state al momento valutate molto positivamente anche se deve ancora essere perfezionato il meccanismo di feed back costruttivo tra chi osserva e chi viene osservato. È inoltre ovviamente previsto anche per il 2005 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003 e nel 2004, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore.

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 519/73), 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.

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due workshop internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto (la prossima è prevista per la fine dell'anno 2002). Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre similari, 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 2004

La Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione ha tenuto nel 2004 nove sedute, nel corso delle quali ha esaminato le domande di sperimentazione clinica di fase I, e ha discusso una serie di argomenti di carattere generale riguardanti questo tipo di sperimentazione.

Delle ventidue domande esaminate, quindici delle quali presentate nel corso dell'anno, ne sono state approvate undici, tre sono state respinte, mentre per le altre sono stati richiesti una serie di chiarimenti. Le sperimentazioni proposte intendevano verificare ipotesi terapeutiche innovative con l'impiego di prodotti biologici e derivati da biotecnologie per il trattamento di patologie a elevato impatto sociale (oncologia, miocardiopatia ischemica).

Per lo svolgimento dell'istruttoria dei vari prodotti sono stati coinvolti esperti di cinque dipartimenti dell'Istituto: Farmaco (Qualità, 8; Tossicologia, 7; Farmacodinamica, 4), Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (Tossicologia, 8; Farmacodinamica, 11), Biologia Cellulare e Neuroscienze (Qualità, 10), Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria

(Mutagenesi, 13) e Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Sicurezza virale, 5; Farmaco-tossicologia, 1).

La Commissione ha soddisfatto tutte le richieste di audizioni “pre-submission”, che hanno riguardato preparazioni di terapia cellulare somatica proposte per l’impiego in oncologia (tre casi), nell’ischemia del miocardio (un caso), nell’ischemia degli arti inferiori (un caso) e nell’insufficienza epatica (un caso), nonché un prodotto di sintesi per il trattamento dell’anemia.

L’identificazione delle iniziative da avviare per lo sviluppo della sperimentazione clinica di fase I in Italia, è stato uno degli argomenti di carattere generale maggiormente dibattuti dalla Commissione. La soluzione di un problema così complesso può derivare solamente dall’impegno di tutte le parti coinvolte, in quanto nessuna è in grado di risolverlo autonomamente a causa delle limitate capacità d’intervento. Un aumento del numero di centri clinici italiani (attualmente trascurabile) e la formazione di personale qualificato in grado di condurre studi clinici di fase I, è un passaggio strategicamente importante di cui dovranno farsi carico l’Università e gli IRCCS. L’introduzione di misure premianti e la possibilità di accedere ai fondi statali e regionali destinati alla ricerca possono aumentare l’interesse dei clinici a condurre studi di fase I, che non offrono indicazioni dirette sul piano terapeutico e non sono quasi mai oggetto di pubblicazione. L’introduzione di facilitazioni fiscali potrebbe richiamare l’interesse dell’industria, il cui ruolo è rilevante in quanto sorgente delle proposte e depositaria dell’esperienza, degli strumenti e delle risorse necessarie per la conduzione di questi studi.

All’Autorità sanitaria è richiesto di attivare procedure di autorizzazione semplificate, in grado di soddisfare le dinamiche della ricerca nella fase iniziale di verifica dell’innovazione in campo terapeutico. L’esperienza accumulata ha permesso alla Commissione di mettere a punto una nuova bozza di decreto, per sostituire il DPR 439/2001, che sarà sottoposta nei primi mesi del 2005 all’attenzione del Ministro della Salute. Tale proposta tiene conto dei contenuti del DL.vo 211 del 24 giugno 2003 sulle modalità di autorizzazione della sperimentazione clinica, che recepisce la Direttiva Europea 2001/20/CE.

Numerose sedute sono state dedicate a esaminare i problemi della sicurezza d’impiego e dell’efficacia sull’uomo dei prodotti preparati con le nuove tecnologie, alla luce dei limiti delle conoscenze attualmente disponibili.

La banca dati dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica, proposta dalla Commissione e istituita presso l’Istituto con il DM 2 marzo 2004, rappresenta uno strumento utile per monitorare il corretto impiego di tali preparazioni e, attraverso un follow up a lungo termine dei pazienti trattati, per accumulare informazioni utili per: i) identificare le condizioni di sicurezza d’uso di questi trattamenti e per verificarne l’efficacia, e ii) validare le strategie e le metodologie pre-cliniche impiegate per la selezione di queste preparazioni. Nel corso dell’anno è stata messa a punto la scheda di raccolta dei dati per via telematica (Decreto dell’Istituto Superiore di Sanità 8 novembre 2004). Il loro esame sarà effettuato da gruppi di esperti, che informeranno periodicamente la Commissione.

L’aggiornamento delle linee guida sui prodotti per terapia genica e cellulare somatica, eseguito da due gruppi di esperti dell’Istituto incaricati dalla Commissione (*Notiziario dell’Istituto Istituto Superiore di Sanità*, volume 7/8 luglio 2004), consentirà una migliore valutazione dei rischi connessi con l’impiego di queste preparazioni per la prima volta sull’uomo. Inoltre, per quanto concerne la terapia cellulare, si è stata fatta chiarezza sulla tipologia di preparazioni da sottoporre alle procedure previste dal DPR 439/2001 (solamente le preparazioni di cellule per uso per uso autologo non omologo, anche se sottoposte a “manipolazione minima”, e allogeneico), superando così una serie di interpretazioni errate che hanno portato in passato ad avviare sperimentazioni cliniche senza le necessarie verifiche. Per quanto concerne la terapia genica, le nuove indicazioni consentiranno di superare la fase di riflessione sull’impiego dei vettori retrovirali, iniziata con la segnalazione dei casi di

mutagenesi inserzionale fra la fine del 2002 e l'inizio del 2003, e regolamentata delle ordinanze ministeriali cautelative emanate nel corso del 2003.

La Commissione ha esaminato più volte il problema del trattamento con cellule staminali per migliorare la prognosi della cardiopatia ischemica. Il loro uso è supportato dalle recenti osservazioni di una possibile ripresa, anche se parziale, della funzionalità cardiaca globale e dell'area infartuata in pazienti trattati con queste cellule. Tuttavia, l'eterogeneità delle condizioni sperimentali nei vari studi e la mancata verifica di alcuni risultati non hanno ancora consentito di rispondere a una serie di interrogativi, quali, ad esempio, la sorgente più appropriata di cellule staminali da utilizzare, la disomogeneità delle caratteristiche fenotipiche delle preparazioni impiegate, la dimostrazione della localizzazione delle cellule nell'area specifica della lesione, i rischi di "over-expression" di queste cellule nel tessuto cardiaco. A questo fine, indicazioni utili potranno derivare dall'esame dei dati immessi nella banca dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica.

Il problema dei saggi di sicurezza virale da eseguire per autorizzare la sperimentazione clinica di fase I dei preparati biologici e di quelli ottenuti con biotecnologie, è stato esaminato alla presenza dell'esperto dell'Istituto, Dr. M. Rapicetta. La Commissione, in considerazione dell'assenza di linee guida *ad hoc* per gli studi di fase I, ha ritenuto sufficiente acquisire all'atto della domanda i protocolli degli studi di sicurezza virale. La presentazione dei loro risultati può avvenire nel corso dello sviluppo del medicinale, dopo aver stabilito caso per caso quali dati sono indispensabili per autorizzare la sperimentazione clinica di fase I e quali possono essere presentati nel corso dello sviluppo clinico successivo.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005, la Commissione nominata con il DM 26 marzo 2002, arriverà alla naturale scadenza e quindi sarà sostituita da una nuova che opererà nei tre anni successivi.

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica (es. la sicurezza virale nella terapia cellulare autologa, la mutagenesi nelle preparazioni biologiche, alcuni aspetti della tossicità cardiaca, quale torsione di punta), la Commissione dovrà monitorare attraverso la nuova Banca dati l'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Inoltre, la nuova Commissione avrà il compito di completare l'approfondimento sulle motivazioni profonde del ritardato sviluppo della sperimentazione di fase I in Italia, e di approntare al più presto un progetto strategico condiviso con il mondo della ricerca e quelle industriale per il rilancio di questi studi nel nostro Paese.

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

La descrizione nel 1996 della variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dallo stesso ceppo di agente responsabile della Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE), ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. I dati disponibili sull'argomento sono infatti scarsi, come pure le conoscenze scientifiche sulle basi molecolari della "diversità di ceppo" di questi agenti e della differente patogenicità per l'uomo e per le diverse specie animali.

La necessità di condurre tali studi è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, attraverso mangimi contaminati, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe perciò rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (Opinion on "Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions", SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains", Scientific Steering Committee (Regolamento CE n. 999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs", SSC, 6-7 settembre 2001).

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, che si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di Referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie, prevede una cospicua attività sperimentale su roditori da laboratorio. Infatti, a causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi sinora impiegati sono per lo più indiretti, basandosi sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto, su particolari 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 da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema di tipizzazione molto più rapido, ma non ancora validato, basato sulla caratterizzazione del pattern di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

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 circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di 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, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età < 50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione nel nostro Paese di un caso sospetto di vMCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

Resoconto attività 2004

Il lavoro svolto in questo anno ha permesso di confermare mediante Western blotting, la trasmissione ai roditori (topi C57Bl) di alcune forme di EST umane quali: CJD sporadica 129 M/M-1, 129M/V-1, 129M/M-2, casi familiari di CJD associati alla mutazione V210I e E200K, un caso di sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker associato alla mutazione P102L. Per alcuni di questi (CJD sporadica 129 M/M-1, CJD familiare V210I e E200K) è stato anche effettuato con successo il secondo passaggio di trasmissione nel topo. Per quanto riguarda la trasmissione ai topi di casi italiani di BSE e scrapie abbiamo dimostrato la trasmissione della

BSE ai topi, che si sono ammalati con tempi di incubazione compresi tra 435 e 587 giorni, analoghi a quelli descritti in letteratura per i casi britannici. 14 dei 17 degli animali analizzati sono risultati positivi al Western blot. Altri 2 animali devono ancora essere analizzati mediante immunoistochimica. Un animale è risultato negativo. Il profilo delle lesioni deve essere ancora completato, ma non sembra differire dai dati di letteratura.

Per quanto riguarda i casi di scrapie analizzati sinora (n=23) nessuno è risultato positivo. I cervelli dei 40 animali restanti sono ancora in fase di analisi.

Attività programmata 2005

L'attività del 2005 è rappresentata dalle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti. Per lo studio del profilo istologico e immunoistochimiche sull'emiencéfalo fissato in formalina verranno seguite procedure standard di preparazione del campione. Gli emiencéfali saranno tagliati trasversalmente in modo da ottenere nove regioni encefaliche corrispondenti al midollo allungato, cervelletto, collicoli superiori, ipotalamo, talamo, ippocampo, setto, corteccia frontale e corteccia parietale. Dopo la colorazione, a ciascuna delle 9 aree verrà attribuito un punteggio da 0 a 3, a seconda della gravità della spongiosi osservata e dell'intensità dei depositi di PrP patologica a carico della sostanza grigia. Verranno eseguiti i grafici dei profili istologici che consentiranno di caratterizzare il ceppo in esame. I profili ottenuti per le trasmissioni umane e animale saranno messi a confronto tra loro e paragonate ai dati ottenuti in letteratura allo scopo di determinare tutte le eventuali correlazioni tra i ceppi nell'ambito del territorio nazionale e extranazionale.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono a una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita 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.

Per questo motivo l'Istituto è notificato presso l'UE quale organismo di certificazione di dispositivi medici ai fini della loro commercializzazione in tutti Paesi della Comunità.

Nel futuro l'Istituto, che nel corso dell'anno 2000 ha iniziato la formazione di ispettori presso la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, potrà proporsi come Istituto di certificazione anche nell'ambito di un accordo di mutuo riconoscimento. Sempre nel settore dei dispositivi medici, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto svolgerà un'impegnativa attività di sorveglianza e vigilanza del mercato 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".

Resoconto attività 2004

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 2004 sono stati emessi 44 certificati di tipo e 48 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, etc) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2004 sono stati emessi oltre 20 pareri.
- *Controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio Nazionale*
Attività di verifica, su richiesta del Ministero della Salute, della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*.
- *Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici in termini di ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di Medical Devices e attività di elaborazione normative in ambito comunitario.*
- *Attività di supporto alla CUD (Commissione Unica Dispositivi Medici) nell'ambito delle due sottocommissioni relative alla Vigilanza dei Dispositivi Medici e alle Autorizzazioni di Sperimentazione Clinica.*
- *Attività di supporto al Ministero della Salute, nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42.*
In tale ambito è stata svolta attività di formazione del personale dell'ISS (di ruolo e collaboratore) e del Ministero della Salute, ai fini di ispezioni a fabbricanti e distributori di dispositivi medici. Inoltre sono state eseguite 263 ispezioni ed è stato tenuto un workshop per illustrare i risultati ottenuti.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005 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 che verrà condotto nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla sottocommissione CUD "Sperimentazione clinica e valutazione costo/beneficio dei dispositivi medici"; l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla sottocommissione CUD "Vigilanza e gestione del rischio dei dispositivi medici"; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Per quanto riguarda l'attività svolta nell'ambito dell'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME) verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei dispositivi medici ai fini della certificazione CE (secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42), degli studi di follow-up e di ricerca.

Verranno organizzati corsi per i referenti regionali e delle aziende ospedaliere per la gestione della Vigilanza sui Dispositivi Medici. Verrà proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

L'attività di coordinamento del servizio trasfusionale si esplica attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali (CRCC). Le attività principali che vengono monitorate sono l'emoscambio, il Registro nazionale del sangue e del plasma, l'emovigilanza. In particolare, il Sistema di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione comprende la notifica dei casi di donazioni positive per i virus dell'HIV 1-2, dell'epatite B e C e per la sifilide. Il sistema di sorveglianza permette di effettuare indagini nazionali sulla diffusione dell'HCV, HBV, HIV e Lue, fornisce informazioni che risultano indispensabili per una valutazione del rischio residuo per le infezioni trasmissibili con la trasfusione e permette inoltre di monitorare l'andamento delle infezioni nella popolazione attraverso la popolazione dei nuovi donatori.

Recentemente è emersa la necessità di introdurre un sistema di emovigilanza che raccolga i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e su quegli errori di processo che, pur non terminando con un evento avverso, hanno costituito un serio rischio al suo verificarsi (near-miss events). L'implementazione di un sistema di monitoraggio degli eventi e degli effetti avversi consente di graduare le priorità della sicurezza trasfusionale mediante un sistema basato sulle evidenze.

Resoconto attività 2004

L'attività di emoscambio nell'anno 2004 ha riguardato:

- la diffusione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti;
- il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle regioni non autosufficienti.

Nell'ambito del Sistema di sorveglianza, è stato predisposto un software (SMITT - Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la Trasfusione) per la segnalazione, da parte delle strutture trasfusionali, della positività dei donatori ai marcatori delle malattie infettive testati per legge. I dati relativi agli anni 2001 e 2002 sono stati analizzati e pubblicati (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2005;18(1)).

Per quanto riguarda l'implementazione del sistema di emovigilanza, sono stati definiti gli eventi da segnalare: le reazioni indesiderate gravi (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico, GvHD acuta, porpora post-trasfusionale), le trasfusioni non corrette di emocomponenti e i near-miss events ovvero gli errori che sono stati evitati perché riconosciuti prima della trasfusione come nel caso di una non corretta conservazione dell'emocomponente o di un suo utilizzo non appropriato. Per facilitare l'inserimento e la trasmissione di tali dati, si è messo a punto un software (PETRA: Programma su Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse). Le segnalazioni trasmesse al CRCC verranno immediatamente notificate all'ISS, con frequenza continua del flusso dei dati. Studi relativi ad altri Paesi dove è attivo un sistema di emovigilanza ha evidenziato che gli errori sono la causa principale del rischio trasfusionale.

Attività programmata 2005

Nell'anno 2005 continuerà l'attività di emoscambio, emovigilanza e di sorveglianza sui donatori. Verranno valutati i nuovi software SMITT e PETRA e apportate le eventuali modifiche a un loro ottimale funzionamento. I dati raccolti saranno elaborati e oggetto di pubblicazione. La disponibilità di un finanziamento è condizione indispensabile al