

Queste attività forniranno al Centro Nazionale AIDS le metodologie e le informazioni per il disegno, la preparazione e la conduzione di futuri *trial* clinici preventivi e terapeutici di fase I basati sull'immunizzazione con Tat e Env in combinazione.

Infine, fra gli obiettivi del 2006 è la stesura di un nuovo programma scientifico al fine di rinnovare la fruttuosa collaborazione con la Chiron in scadenza alla fine del 2006.

AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)

Vaccini basati su prodotti di geni strutturali (Env/Gag/Pol), da soli o in combinazione, non sono stati capaci di prevenire l'infezione con SIV/HIV nel modello preclinico, mentre vaccini basati sui geni regolatori (Tat/Rev/Nef) sono stati capaci di contenere la replicazione virale e di bloccare la progressione clinica dell'infezione. Un vaccino basato sulla combinazione sia di geni strutturali che regolatori, potrebbe avere una efficacia superiore poiché indurrebbe risposte immuni contro antigeni virali sia precoci che tardivi. La missione del progetto AVIP è quella di sviluppare nuovi vaccini preventivi e terapeutici da utilizzare in *trial* clinici di fase I in Europa nell'arco dei cinque anni di durata del progetto. A questo scopo sono stati selezionati quattro candidati vaccinali sulla base di due presupposti: a) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol) e b) lo stadio di avanzamento dei singoli candidati vaccinali con l'inclusione di studi di efficacia in modelli preclinici. Il razionale e l'obiettivo di questi vaccini è l'induzione di risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, assicurino il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV a individui sani. Questa strategia sarà utilizzata sia in approcci preventivi che terapeutici che prevedono la combinazione di geni e prodotti genici sia regolatori che strutturali. A questo proposito, i partecipanti a questo Consorzio hanno introdotto modificazioni nel gene Env di HIV (delezione nella regione V2 di Env) che permettono la esposizione di epitopi immunogenici che sono conservati tra i diversi sottotipi virali. Questo dovrebbe impedire la selezione o la comparsa di mutanti virali non più controllabili dal sistema immune.

In particolare, la formulazione dei candidati vaccinali selezionati dall'AVIP si basa su due strategie fondamentali. In un primo approccio il vaccino è costituito da una proteina regolatoria (Tat o Nef) e una proteina strutturale (Env V2 deleta - deltaV2 Env).

1. Tat ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con proteina)
2. Nef ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con vettori virali e proteina)

Lo scopo di questa combinazione è quello di valutare il contributo del singolo gene regolatore nell'indurre immunità protettiva sia di tipo cellulare che umorale (anticorpi neutralizzanti).

Un secondo approccio che vuole mimare il vaccino basato sul virus vivo attenuato, considera invece la combinazione di molteplici proteine sia strutturali che regolatorie.

3. Multi-HIV antigeni/epitopi [geni rev, tat, nef, gag (p17, p24)] e più di 20 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH).

4. HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (nef, rev, tat, gag, rt, env).

L'efficacia dei diversi antigeni che compongono i candidati vaccinali di AVIP, è stata dimostrata in modelli preclinici. Inoltre, per alcuni di questi antigeni (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) *trial* clinici sono stati già completati, o sono in corso (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C), mentre per altri (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env) i *trial* clinici inizieranno a partire dal 2006.

L'analisi comparativa dei *trial* preclinici e clinici di fase I di questi candidati vaccinali permetterà la selezione di candidati vaccinali da valutare in *trial* clinici di fase II/III nell'ambito di una *partnership* tra Europa e paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti:

- 1) Studi preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in *trial* clinici di fase I.
- 2) Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del *dossier* per l'approvazione del uso sull'uomo.
- 3) Esecuzione di *trial* clinici preventivi di fase I e *follow up*.
- 4) Esecuzione di *trial* clinici terapeutici di fase I e *follow up*.
- 5) Studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri *trial* clinici di fase II/III da condurre nei paesi in via di sviluppo.
- 6) Utilizzo di "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)" come banca centralizzata che, attraverso la distribuzione di reagenti standardizzati, supporta tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP.

Tra gli scopi generali del progetto vi sono anche le attività di formazione e trasferimento tecnologico considerate come preparatorie per studi clinici di fase avanzata da condurre nel prossimo futuro in Europa e nei paesi in via di sviluppo. Il Consorzio AVIP è costituito da 20 centri di ricerca di provata esperienza e professionalità appartenenti a diversi paesi europei (Italia, Germania, Francia, Finlandia, Svezia, Regno Unito) e al Sud Africa.

Il progetto AVIP è coordinato dal Centro Nazionale AIDS, e finanziato dalla Comunità Europea (FP6).

Il Consorzio è governato da una *Steering Committee* che, a sua volta, si avvale di un *Advisory Board* e *Monitoring Committee*, i cui membri sono esperti internazionali. Inoltre, l'AVIP pone particolare enfasi in programmi di educazione e ha creato l'"AVIP International School" a cui concorrono centri europei e Sud Africani il cui compito principale è quello di educare giovani ricercatori e di armonizzare e standardizzare procedure e altri aspetti associati allo sviluppo di vaccini e alla conduzione di *trial* clinici.

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

Resoconto attività 2005

Le attività del progetto AVIP svolte nel corso del 2005 sono le seguenti:

- 1) Studi di immunogenicità ed efficacia in modelli preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in *trial* clinici di fase I. In tale contesto è stato preparato uno nuovo *stock* di SHIV CCR5-tropico da utilizzare come *challenge* su scimmie immunizzate. Inoltre, sono stati eseguiti studi per standardizzare il modello Herpes-topo come modello in cui si possa verificare anche l'efficacia oltre che la immunogenicità di combinazione vaccinali.
- 2) Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del *dossier* per l'approvazione del uso sull'uomo.
- 3) Per alcune combinazioni vaccinali (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) *trial* clinici preventivi o terapeutici di

fase sono stati completati, o continuati nel 2005 (HIV DV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *multiclade*, HIV multigene *clade* A,B,C).

- 4) Sono stati condotti studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri *trial* clinici di fase II/III da condurre nei paesi in via di sviluppo.
- 5) Al fine di supportare tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP, i partecipanti hanno utilizzato la “*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)” come banca centralizzata.

Nel corso del 2005, nell’ambito del progetto AVIP sono stati fatti tre congressi:

- 1) “AVIP Meeting” 4-6 Aprile, 2005, Istituto Superiore Sanità, Roma
- 2) “AVIP Plenary Meeting”, 20-21 Ottobre, 2005, Hotel Villa Torlonia, Roma
- 3) “Satellite AVIP Steering Committee Meeting”, 6 Giugno 2005, Stoccolma, Svezia

Attività programmata 2006

Sulla base dei risultati dei *trial* preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia), i candidati vaccinali saranno testati in *trial* clinici di fase I. La selezione è stata fatta principalmente sulla base dell’immunogenicità del candidato vaccinale. I dati di efficacia saranno valutati in modelli murini recentemente sviluppati e nella scimmia. Tali studi verranno condotti parallelamente a *trial* clinici nell’uomo e rappresenteranno un’ulteriore base di selezione di potenziali candidati vaccinali per le fasi cliniche avanzate (II/III). La decisione di procedere a *trial* clinici di fase II/III sarà fatta dopo il completamento dei *trial* di fase I. In generale, i candidati vaccinali capaci di indurre risposte immuni in una percentuale > 50% dei volontari arruolati nei *trial* saranno considerati eleggibili per *trial* clinici di fase avanzata.

Perciò, le attività previste da AVIP per il 2006 sono:

- 1) completare gli studi preclinici finalizzati alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali, procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e quindi, completare tutti gli *step* necessari per l’approvazione del candidato vaccinale per l’uso nell’uomo, preparare protocolli per i *trial* clinici nell’uomo.
- 2) iniziare *trial* clinici con alcuni candidati vaccinali già in avanzata fase di sperimentazione nel modello della scimmia (HIV Tat + DV2 Env e HIV Nef + DV2 Env).
- 3) continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità dei candidati selezionati di indurre risposte immuni (umorali e cellulari) capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di condurre *trial* clinici di fase II/II nei paesi in via di sviluppo.
- 4) continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei paesi in via di sviluppo tramite la “AVIP International School”.
- 5) continuare la partecipazione di “*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)”, provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle S.O.P. per la standardizzazione della conduzione dei *trial* e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari paesi coinvolti.

Per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazioni cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, si continuerà la loro armonizzazione secondo comuni pratiche di GCP/cGLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono a) definizione di SOPs; b) trasferimento di tecnologie, c) *training* e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Reparto “Inventario e caratterizzazione sostanze chimiche”, viene svolta un’intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell’ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Reparto, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (ad esempio, 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 2005

Nel corso del 2005 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 Antiveneno 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 2006

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.

È prevista l'implementazione della Banca Dati Cancerogeni, con l'aggiunta di nuovi campi relativi alle sostanze chimiche classificate come cancerogene dai vari organismi internazionali, a partire dall'Unione Europea. Per quanto riguarda la Banca Dati che contiene l'elenco delle sostanze classificate come pericolose ai sensi della direttiva 67/548/CEE nonché l'anagrafica delle sostanze contenute nell'Inventario Europeo EINECS, è prevista una revisione della veste grafica, nonché l'aggiornamento delle classificazioni di pericolo in linea con gli ultimi Adeguamenti al Progresso Tecnico. Infine, per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi, è prevista l'implementazione della banca dati con l'aggiunta dei preparati detergenti, indipendentemente dalla loro classificazione o meno come pericolosi, eè in linea con quanto previsto dal nuovo Regolamento n. 648/2004/CE. A tale scopo è stata già predisposta una nuova versione del programma *client* ISS Formula che tiene conto di tali modifiche.

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

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici o con infezioni croniche gravi. In particolare, i progressi nel campo dell'immunologia dei tumori hanno promosso l'avvio di numerosi studi clinici di vaccinazione antitumorale o di immunoterapia del cancro. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. L'attivazione di un progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuno, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto

di brevetti dell'ISS. In particolare, il gruppo ha sviluppato un metodo per la rapida generazione di cellule dendritiche (DC) particolarmente attive a partire da monociti umani. Tale attività di ricerca ha condotto alla formalizzazione di accordi di cooperazione tra l'ISS e *partner* industriali (ad esempio l'Immuno-Designed Molecules, Parigi) coinvolti nello sviluppo di vaccini antitumorali basati sull'uso di DC e alla partecipazione a progetti europei nel settore. Il gruppo ha recentemente coordinato due studi clinici basati sull'uso di IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma, da solo o in associazione a dacarbazina, in collaborazione con centri quali l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma, l'Istituto Regina Elena-Polo Oncologico di Roma e l'Università di Roma "Tor Vergata". Il gruppo coordina due studi, nell'ambito del V Programma Quadro della EC, riguardanti la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di avere una struttura pubblica di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha gestito un finanziamento speciale dell'ISS (circa un milione di Euro) dedicato alla ristrutturazione di spazi esistenti al fine di creare idonee aree a contaminazione controllata per la preparazione di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche, procedendo anche all'acquisto della strumentazione necessaria per l'allestimento dei laboratori di produzione e di controllo qualità. Queste premesse generali e l'attività pregressa del gruppo proponente motivano l'inizio di un progetto speciale dell'ISS per l'avviamento di un'attività per la produzione di farmaci cellulari innovativi e per la promozione dell'immunoterapia clinica sperimentale. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative nel settore dell'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi, basate sui risultati di ricerche condotte in ISS stesso o da gruppi esterni, che saranno avviate in Italia in collaborazione con centri clinici. In tale ottica, l'attività consisterà anche nella preparazione di protocolli clinici e nell'attivazione e nel coordinamento dei relativi studi clinici. Altra attività prevista sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: a) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; b) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarrays* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca preclinica in sperimentazioni cliniche nel settore della immunoterapia. Tale attività è conseguente e consistente con iniziative intraprese a partire dal 1999 e riguardanti azioni di promozione della ricerca italiana nel settore dell'immunoterapia dei tumori e dei vaccini antitumorali, mediante organizzazione di *meeting* nazionali e internazionali dedicati a temi specifici inerenti l'immunoterapia e l'elaborazione di documenti "*consensus*". Nel complesso, le attività configurate nel presente progetto speciale consentiranno di trasferire i risultati della ricerca preclinica italiana sull'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi verso terapie sperimentali di particolare interesse sanitario e permetteranno un'efficace azione di promozione e coordinamento della ricerca clinica nazionale in questo settore con potenziali forti ricadute per la salute pubblica, in una visione di stretta collaborazione nel contesto europeo e internazionale.

Attività programmata 2006

Verrà predisposto un sistema di Assicurazione di Qualità tale da soddisfare gli standard attesi per la realizzazione di prodotti per terapie cellulari in ottemperanza alle richieste degli enti regolatori quali il Ministero della Salute ed EMEA. Sarà compito dell'Assicurazione di Qualità raccogliere le necessità qualitative delle diverse fasi di sviluppo di prodotti cellulari per uso clinico trasformandole in procedure operative standard (SOP), metodi di fabbricazione (*batch*

record), metodi analitici e, in generale, in tutto il sistema di garanzia necessario all'ottenimento di prodotti conformi alle specifiche stabilite in base alla Norme di Buona Fabbricazione (GMP). Verrà redatto un Programma Generale di Validazione (VMP) che sia di riferimento per ogni settore di attività e funzione. Verranno altresì sviluppate tecnologie per la generazione di DC da pazienti oncologici utilizzando procedure e reagenti per uso clinico nel contesto di progetti finanziati dalla Comunità Europea.

Attività di valutazione di risultati nell'ambito di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia.

Saranno sviluppate le attività di coordinamento relative a due studi clinici finanziati dalla Comunità Europea finalizzati alla valutazione della possibile attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Verranno valutati i risultati degli *end-point* primari e secondari (titoli anticorpali, isotipo delle immunoglobuline, fenotipo dei monociti/DC, risposte cellulari T). Il gruppo si occuperà altresì di valutare i risultati di studi clinici recenti coordinati dall'ISS: i) studio di vaccinazione di pazienti con melanoma mediante l'uso di peptidi e di IFN-alfa usato come adiuvante (Istituto Nazionale Tumori di Milano); ii) studio di valutazione della efficacia di combinazioni sequenziali con dacarbazina e un vaccino peptidico in pazienti con melanoma (Polo Oncologico – Regina Elena e Università di Tor Vergata di Roma).

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale.

Saranno iniziate le attività relative al progetto europeo "*Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities*" (EUROCAN-PLUS), coordinato dallo IARC, il cui scopo principale è quello di fornire un'analisi dello stato dell'arte della ricerca sul cancro in Europa, identificando iniziative di coordinamento e misure in grado di portare a un'ottimizzazione della ricerca oncologica europea. In tale progetto, l'ISS ha un ruolo *leader* nell'identificazione di strategie europee idonee a promuovere la ricerca nel settore dei vaccini profilattici con il cancro, dei vaccini terapeutici antitumorali e delle bioterapie. Durante l'anno 2006, saranno organizzati *meeting* e *workshop* nazionali e internazionali con l'intento di generare documenti *consensus* sui temi sopra indicati.

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

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco, AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio 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 ad officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2005

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 2004, 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 2004. Nell'ambito del 2005, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2004. 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 2005 sono state effettuate con *team* interamente dell'Istituto 23 ispezioni ad officine che

producono specialità medicinali e 36 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 59 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. Inoltre, il CCTI si è riunito dieci volte, con frequenza all'incirca mensile, per la definizione delle problematiche relative alla attività ispettiva, alla formazione e ad eventuali aspetti di tipo tecnico anche su specifica richiesta del Dirigente dell'Ispettorato del Ministero della Salute.

È stato inoltre rispettato per il 2005 il programma di *audit* interni, a continuazione di quello definito e svolto nel 2004, anche al fine di continuare ad 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 2006

Nell'ambito del 2006 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004 e 2005. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno, 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 ad 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. 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 2006 un programma di *audit* interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004 e nel 2005, 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 (sei nei primi cinque mesi del 2002).

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

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

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

Resoconto attività 2005

Nelle nove sedute della Commissione svoltesi durante il 2005, sono state esaminate 32 domande, 11 delle quali presentate negli anni precedenti. Sedici sperimentazioni sono state approvate, mentre per una è stato espresso un parere favorevole sul razionale rinviando l'autorizzazione a quando sarà presentata la documentazione completa sulla qualità. Cinque domande non sono state approvate: quattro per scadenza dei termini previsti dalla normativa per acquisire la documentazione integrativa richiesta ed una per rinuncia del richiedente. Una domanda riguardante un prodotto antitumorale è stata considerata non pertinente, poiché il numero di soggetti già trattati è stato ritenuto sufficiente per il primo inquadramento della sicurezza del prodotto previsto nella sperimentazione clinica di fase I. Rispetto agli anni precedenti, si è registrato un aumento delle domande presentate dalle industrie nazionali.

Sono stati approvati 67 emendamenti relativi a 17 sperimentazioni.

La Commissione ha infine soddisfatto quattro richieste di audizioni *pre-submission* per prodotti che erano nelle prime fasi dello sviluppo preclinico.

La nuova Commissione ha messo a punto nuove procedure operative per snellire il processo di acquisizione dei pareri.

La Commissione ha approvato inoltre un programma di consultazioni con i rappresentanti delle Università, degli IRCCS e dell'Industria al fine di identificare le iniziative condivise che ciascuna di loro dovrà intraprendere per favorire lo sviluppo della sperimentazione di fase I in Italia.

Si sono tenute una serie di audizioni con gli esperti dell'Istituto su una serie di argomenti scientifici di carattere generale, emersi nel corso della valutazione dei singoli protocolli.

Il dott. G. Marano, del dipartimento del Farmaco, ha illustrato i vantaggi dei modelli sperimentali disponibili (registrazione dell'ECG nel cane o nel coniglio sia acuta che mediante telemetria) per l'identificazione in fase preclinica della comparsa di un grave evento avverso cardiaco (torsione di punta).

La dott.ssa M. Rapicetta, del dipartimento delle Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate, ha illustrato il problema della sicurezza virale delle preparazioni cellulari autologhe alla luce della nuova normativa sulla produzione in GMP dei medicinali sperimentali in strutture autorizzate dall'AIFA. Si è convenuto sulla non indispensabilità di presentazione di questa documentazione, poiché l'autorizzazione del centro di produzione l'idoneità dei prodotti ad essere somministrati nell'uomo, con una minimizzazione dei rischi di contaminazione microbica.

La dott.ssa M. Bignami, dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria, ha riferito che i dati della letteratura non riportano evidenze sulla potenziale genotossicità degli anticorpi monoclonali, e quindi la mancata presentazione di questi studi non pregiudica l'approvazione di questi prodotti. Tuttavia, anche in questo caso, si dovrà riesaminare il problema qualora emergano nuove informazioni scientifiche.

La dott.ssa A. Meneguz, dipartimento del Farmaco, illustrato le recenti normative (recepimento di direttive europee) riguardanti la sperimentazione clinica con radiofarmaci.

Su mandato della Commissione, la dott.ssa Meneguz si occuperà di coordinare la stesura di linee guida sull'impiego dei radiofarmaci nelle sperimentazioni cliniche di fase I.

Attività programmata 2006

Già nel corso degli ultimi mesi del 2005 la Commissione ha iniziato la discussione degli aspetti che dovranno essere affrontati nei prossimi anni.

Innanzitutto, 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, la Commissione dovrà monitorare attraverso la nuova Banca dati l'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica. Nei primi mesi del 2006 è prevista tra l'altro una riunione con tutti i responsabili dei centri coinvolti in tali sperimentazioni, per una verifica dell'andamento della banca dati ed una discussione di eventuali problemi incontrati dagli sperimentatori.

Inoltre, la 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 quello industriale per il rilancio di questi studi nel nostro Paese. A tale proposito, la Commissione ha stabilito di convocare i rappresentanti delle varie parti coinvolte per discutere possibili strategie da mettere in atto. Nel corso della riunione del dicembre 2005 sono stati convocati i rappresentanti degli IRCCS, mentre nei primi mesi del 2006 saranno ascoltati i rappresentanti di Farminindustria e dell'Università. Da tali incontri dovrebbe emergere un progetto condiviso che consenta, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi, di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese.

La Commissione intende poi proseguire ed ottimizzare tutte le iniziative fino ad ora intraprese dall'Istituto, e in particolare: 1) il sito di consultazione dell'Istituto che riporta informazioni utili su aspetti generali (procedure, modalità di presentazione delle domande, ecc.) e più strettamente tecnici sulla documentazione (linee guida di riferimento); 2) il programma di audizioni *pre-submission* per esaminare con i proponenti le strategie precliniche e i protocolli clinici; 3) il programma di consultazione con esperti su specifici argomenti; 4) l'accesso diretto degli esperti per la valutazione di competenza al *dossier* immesso elettronicamente nella banca dati dell'AIFA; 5) simposi e tavole rotonde su argomenti specifici; 6) pubblicazione di monografie su argomenti di particolare rilevanza (linee guida).

La Commissione ha infine identificato una serie di attività (stesura di procedure operative standard, organizzazione di tele- o videoconferenze, identificazione di modalità di incentivazione degli esperti, ecc.) che dovranno essere messe in atto nei prossimi mesi al fine di consentire la riduzione dei tempi di istruttoria pur mantenendo elevato il livello scientifico del processo valutativo.

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

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

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle EST umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST circolanti nei paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi

diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe 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). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinico-patologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

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

A causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema 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.

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

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da EST naturali (passaggio primario) che siano stati caratterizzati da particolari sindromi cliniche. Questi soggetti potrebbero essere affetti da particolari ceppi ad elevato potenziale di trasmissibilità di cui cercheremo di conoscere le caratteristiche biologiche.

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 garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE 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 di variante della MCJ. 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 2005

L'attività di questo anno è stata rappresentata dalle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti durante gli esperimenti di trasmissione primaria e secondaria.

È in fase di conclusione l'analisi della trasmissione dei casi di scrapie, nessuno è al momento risultato positivo.

Per lo studio del profilo istologico e immunoistochimico sull'emiencefalo fissato in formalina sono state seguite procedure standard di preparazione del campione.

Gli emiencefali vengono 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 nove aree viene attribuito un punteggio da 0 a 3, a seconda della gravità della spongiosi osservata e dell'intensità dei depositi di proteina patologica a carico della sostanza grigia. Questi risultati vengono riportati in differenti grafici dove in ascisse sono rappresentate le nove aree cerebrali e in ordinate il punteggio di gravità delle lesioni in modo da costituire i "profili" istologici che consentono di caratterizzare il ceppo di agente EST in esame.

I risultati del confronto dei profili istologici dei casi di BSE italiani con quelli pubblicati sui casi di BSE in Gran Bretagna permettono di concludere che il ceppo di BSE dei casi italiani non è differente da quello dei casi inglesi.

Attività programmata 2006

L'attività programmata per questo anno sarà rappresentata dalla conclusione delle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti durante gli esperimenti di trasmissione primaria e secondaria e dal confronto dei profili istologici ottenuti per tutti i ceppi trasmessi sia tra di loro che con quelli già riportati in letteratura.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono 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 2005

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

Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici Nel corso del 2005 sono stati emessi 68 certificati di tipo e 46 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Salute, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2005 sono stati emessi oltre cinque 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*. Nel corso del 2005 sono state evase 17 pratiche NAS.

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. Sono state eseguite nel corso del 2005 13 ispezioni mediamente di quattro giorni e due incontri presso il CEI di Milano.

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. Sono state analizzate 65 domande di sperimentazione clinica di Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow-up e di ricerca; per ogni domanda sono stati conseguentemente redatti e trasmessi al Ministero della Salute i relativi rapporti di valutazione clinica. Sono stati organizzati due corsi per i referenti regionali delle aziende sanitarie e dei servizi regionali. Il primo corso si è tenuto a Roma il 12-13 Maggio 2005 e il secondo corso ad Acireale il 6-7 Ottobre 2005. Tali corsi sono stati accreditati per l'ECM. È proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei Dispositivi Medici. Sono state ispezionate 50 ditte.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi che verrà condotto nell'ambito della partecipazione di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità 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'Istituto Superiore di Sanità 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’Istituto Superiore di Sanità alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi del Servizio Sanitario Nazionale. Per quanto riguarda l’Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME), 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 di formazione per il personale del Ministero e per i Comitati Etici. Verrà proseguita l’attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie Trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare viene svolto il coordinamento del sistema trasfusionale italiano attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali. Le attività principali monitorate sono: il registro nazionale del sangue e del plasma, l’emoscambio e l’emovigilanza.

La trasfusione è oggi una procedura sicura, ma non potrà mai essere considerata esente da rischi proprio per la natura biologica del prodotto. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – attraverso un sistema di emovigilanza, come stabilito dal recente DL 191/05, recepimento della direttiva europea 2002/98/CE. Il nostro sistema di emovigilanza, fino al 2004, era costituito dalla sorveglianza, nella popolazione dei donatori, delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (AIDS, epatite B e C, sifilide). Considerando che il numero maggiore di complicanze dopo una trasfusione di sangue o di emocomponenti è rappresentato dagli errori trasfusionali e dalle reazioni avverse non attese, è stato introdotto un sistema di emovigilanza che raccoglie 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, costituiscono un serio rischio al suo verificarsi (*near-miss event*).

Resoconto attività 2005

L’attività di emoscambio nell’anno 2005 ha riguardato la segnalazione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti e il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle Regioni non autosufficienti.

L’attività di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione – attraverso il *software* SMITT – ha permesso di calcolare il rischio residuo di infezione da parte dei virus HIV 1 e 2, dell’epatite B e dell’epatite C, associando il tasso d’incidenza nella popolazione dei donatori e la probabilità che il sangue sia donato durante il periodo “finestra” dell’infezione.

Per monitorare gli eventi avversi dovuti alla trasfusione, è stato distribuito a tutte le Strutture Trasfusionali il *software* PETRA (Programma sugli Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse), programma che raccoglie i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e sui *near-miss event*. Una dettagliata analisi retrospettiva di tutte le tappe del processo trasfusionale permetterà l’identificazione del problema specifico e l’attuazione di misure correttive, apportando un miglioramento del sistema e una più elevata sicurezza trasfusionale.