

Nel corso dell'anno alcuni esperti del CRIVIB sono stati coinvolti dall'AIFA per la loro alta professionalità nelle valutazioni di dossier di scientific advice, sempre in settori di competenza quali quelli relativi anche ai medicinali biotecnologici.

I controlli analitici richiesti al CRIVIB sui campioni prelevati dai Nas sul territorio nazionale, su richiesta AIFA nell'ambito del Programma Annuale di Controllo e nell'ambito dell'attività di Farmacosorveglianza sono stati circa 50.

Nell'ambito dell'attività ispettiva infine, ispettori senior e junior del CRIVIB e dell'Istituto, sotto il coordinamento del CRIVIB, hanno effettuato 90 ispezioni nel corso del 2012, un numero significativamente più elevato di quanto effettuato nel 2011 (circa il doppio), reso possibile non solo dalla disponibilità e capacità del personale ma anche dal flusso continuo di finanziamenti garantito dalla convenzione ormai avviata.

Tali ispezioni sono state condotte in maniera sostanzialmente eguale ad officine farmaceutiche produttrici di materie prime e di prodotto finito e hanno soddisfatto tutte le richieste dell'AIFA.

Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è una rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica coordinata dall'ISS e rappresenta l'unità nazionale del network europeo ECRIN.

L'infrastruttura ECRIN è nata come progetto di ricerca europeo finanziato nel VI e VII Programma Quadro e si propone di sostenere progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati alla conduzione di *trial* clinici multinazionali.

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea, che sia in grado di coprire ogni area della sperimentazione clinica (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive), di assicurare i requisiti di qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici complessi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in una fase di servizi e consulenza al progetto prima della sottomissione al comitato scientifico di ECRIN, che esprime un parere sull'adeguatezza del progetto stesso agli obiettivi di ECRIN. Se il progetto viene considerato positivamente, verranno supportati i servizi necessari allo studio ad ogni stadio del *trial* clinico, nell'adattamento del protocollo clinico multinazionale ai contesti nazionali, in termini regolatori e etici; l'individuazione di centri clinici per il reclutamento dei pazienti; l'elaborazione e stipula dei contratti di assicurazione; la fase di sottomissione del protocollo clinico e le interazioni con le autorità competenti e i comitati etici. Saranno forniti servizi di monitoraggio dei *trial*, di comunicazione degli eventi avversi, di *data management* e di formazione del personale.

L'aspetto peculiare di ECRIN è il supporto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei paesi europei.

Attualmente in ECRIN sono rappresentati 14 Paesi europei (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e

Gran Bretagna) che partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici (nodi) o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* – INSERM) dagli European Correspondents, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali.

I nodi nazionali sono una rete formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres* - CRC) o Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units* - CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di *European Research Infrastructures Consortium* (ERIC), struttura europea legalmente riconosciuta, che assicurerà la sostenibilità dell'infrastruttura da parte degli Stati Membri firmatari l'accordo.

La partecipazione italiana ad ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica italiana no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative presenti in tale campo, che vanno dall'eterogeneità nella regolamentazione tra i diversi stati alla necessità di estendere gli studi ad un numero adeguato di soggetti, e, non ultimo, la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso scientifico del nostro paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2012

Riguardo al nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, nel 2012 è stato messo a punto il sito web (www.itacrin.it), in cui sono riportate le informazioni utili ad illustrare obiettivi, attività e progetti correlati al nodo. Il sito prevede anche un'area riservata, per i soggetti interessati a partecipare alle attività del nodo, sia in veste di esperti in grado di fornire consulenza, sia in veste di ricercatori legati a strutture (centri di ricerca clinica e/o unità di sperimentazione clinica) in grado di fornire servizi per la sperimentazione.

L'identificazione delle strutture potenzialmente interessate ad aderire ad ItaCRIN è iniziata con la predisposizione di un database, messo a disposizione dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali dell'AIFA, che raccoglie i ricercatori responsabili di studi clinici italiani multinazionali, nelle diverse aree di ricerca medica, registrati negli ultimi cinque anni. Nel corso dell'anno, l'elenco è stato elaborato tenendo conto delle aree di ricerca con il maggior numero di sperimentazioni, allo scopo di predisporre un indirizzario utile a contattare direttamente i responsabili e sottoporre loro il questionario predisposto da ECRIN, contenente le informazioni riguardanti i potenziali user di questa infrastruttura.

Il questionario è stato adattato e sarà pubblicato online nell'area riservata del sito di ItaCRIN, e costituirà il database contenente le informazioni anagrafiche dei ricercatori, delle strutture di riferimento, delle esperienze in *trial* clinici, e delle attività di servizio messe a disposizione. Ciò costituirà lo strumento chiave per la fase iniziale di realizzazione del nodo stesso.

Riguardo ECRIN, a gennaio 2012 è stato avviato il progetto FP7 ECRIN-*Integrating Activity* (ECRIN-IA), al quale l'ISS partecipa come coordinatore di ItaCRIN, finalizzato

all'ampliamento e al potenziamento dell'infrastruttura europea. In particolare, ECRIN-IA prevede di supportare la conduzione di sei studi clinici multinazionali (2 per ognuna delle tre aree di Malattie rare, nutrizione e dispositivi medici), coprendone i costi dei servizi e a settembre 2012 ha pubblicato il bando che è stato diffuso in Italia nella homepage dell'ISS e di ItaCRIN e attraverso comunicazione al Ministero della Salute, MIUR, AIFA, istituzioni di ricerca e società scientifiche. Alla chiusura del bando (15 dicembre 2012) sono stati presentati 46 progetti (32 per Malattie Rare, quattro per i Dispositivi Medici, dieci per la Nutrizione), di cui cinque presentati dall'Italia. Il comitato scientifico di ECRIN procederà alla loro valutazione per il passaggio alla seconda fase, con la sottomissione dei progetti completi.

Riguardo la costituzione del consorzio europeo ECRIN-ERIC, nel corso del 2012, l'Italia, insieme a Francia, Germania e Spagna, ha elaborato, come da procedura, la documentazione necessaria da presentare alla CE (statuto del consorzio e relativi annessi tecnico e scientifico).

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (in vitro e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. 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.

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. 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".

Infine, i Decreti L.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

Per l'espletamento di tale adempimento, presso l'ISS è stata istituita la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I. La Commissione, a sua volta, si avvale di esperti appartenenti ai vari dipartimenti dell'ISS per la valutazione degli aspetti di qualità, non clinica e clinica.

Nel corso del 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella legge n. 189 dell'8/11/2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA".

Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti".

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita e innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica "early phase".

Per questa ragione, negli ultimi anni l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

L'ISS ritiene che la promozione della sperimentazione di fase I rimanga parte integrante della propria mission, e per tale ragione la segreteria scientifica e amministrativa stanno collaborando molto attivamente con AIFA per permettere che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Resoconto attività 2012

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21/10/2011, ha continuato ad operare per tutto il 2012. Nel corso dell'anno si sono svolte undici riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto), di cui una in teleconferenza.

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 51 domande di autorizzazione e 203 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si avvale del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Con l'eccezione di un primo ricercatore appartenente al Dipartimento di BCN, tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni). In considerazione dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte), si può affermare che gli attuali tempi di valutazione sono del tutto adeguati.

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

Nel corso del 2012 si sono svolti ulteriori corsi di formazione per gli esperti che, a differenza del corso svoltosi nel 2010 (Corso formativo per la valutazione degli aspetti di Qualità, Non clinica e Protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I), sono stati organizzati separatamente per le diverse parti del dossier di autorizzazione.

Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni '80 gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del progetto CUORE avevano portato a collezionare siero di campioni di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni '90 ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni biologici in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 nel CNESPS dell'ISS una banca per la raccolta e la crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è composta da cinque contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e tre contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). Sono disponibili sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a -80°C sono inoltre contenuti i campioni di urine delle 24h per lunga conservazione. In quattro freezer a -30°C sono contenuti i campioni di DNA estratti nell'ambito dello studio caso-controllo annidato nella coorte longitudinale del Progetto CUORE campioni di siero di studi di popolazione generale.

I freezer a -80°C sono collegati con l'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer.

Parcellizzare i diversi materiali biologici in più aliquote di minimo volume in *paillettes* permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone lo spreco al momento dello scongelamento. La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multi potenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione e iniezione, capaci di immettere in ogni *paillette* 0.5 ml di materiale biologico e di chiudere le *paillettes* a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le *paillettes* sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato. Sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in *canister*. Il materiale così suddiviso viene immerso in azoto liquido.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

Al momento attuale afferiscono alla banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- il Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* (OEC e OEC/HES) il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana e ricercare nuovi fattori di rischio; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1993 al 2012;
- il Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2900 individui.
- il Registro Nazionale Gemelli, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2000 gemelli.
- il Progetto ESEN, il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3500 individui.
- il Progetto PICCOLI + in cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up e vengono monitorati *outcome* di salute pediatrici. Al dicembre 2012 nella biobanca CNESPS erano conservati circa 39.000 campioni tra sangue, siero, plasma, frammenti di cordone, spot su carta bibula.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia la tipologia del campione biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della privacy. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard, impiegate in diversi studi internazionali. La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

Il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna, la BIOREP e quotidianamente effettuato anche da personale del CNESPS.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *Hub* Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI).

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

Resoconto attività 2012

Nell'ambito OEC/HES 2008-2012 sono stati raccolti e stoccati i campioni biologici di 1.744 persone di età compresa fra 35 e 79 anni, arruolate e esaminate nelle seguenti regioni: Valle D'Aosta, Lombardia, Puglia, Trentino, Abruzzo e Toscana. Ogni partecipante ha sottoscritto la propria approvazione allo studio e alla donazione dei propri campioni biologici. Il materiale biologico è stato stoccato in *paillettes* seguendo le procedure descritte nella parte generale dello studio. Nella stessa popolazione in studio sono state raccolte e stoccate le urine delle 24 ore; tutti i campioni di urine delle 24 ore raccolti nell'ambito del progetto OEC/HES 2008-2012 sono stati archiviati e sono conservati in freezer a -80°C.

Nell'ambito del Progetto Italia-USA *Fasting blood glucose and 10-year cardiovascular risk of the Italian population. Specimens of the CNESPS biobank* sono stati identificati 9.000 campioni di siero (selezione e estrazione dei campioni del Progetto OEC 1998-2002) per la valutazione della glicemia su siero determinato nel Laboratorio della Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II" dell'Università Cattolica di Campobasso.

Nell'ambito del Progetto PICCOLI+ "Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati", sono stati raccolti 39.000 campioni (siero, sangue intero, plasma, frammenti di cordone, spot di sangue su carta bibula) della coorte di nati a Torino, Trieste, Firenze e Roma e conservati in un freezer a -80° C e in vapori di azoto liquido, in attesa di essere successivamente analizzati.

Dal punto di vista tecnico sono state mantenute le migliori condizioni di stabilità per il buon funzionamento della BioBanca (controllo dell'azoto liquido, controllo dei backup dei contenitori e dei freezer, controllo delle elettrovalvole).

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

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

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

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

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

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

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

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

Resoconto attività 2012

Durante il triennio 2012-2014 proseguiamo con gli studi di caratterizzazione dei ceppi di EST. In particolare tenderemo di caratterizzare in topi transgenici umanizzati il ceppo italiano di BASE (forma amiloidotica dell'encefalopatia spongiforme bovina) e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE e con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi

anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

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

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

Resoconto attività 2012

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

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2012 sono stati emessi 49 certificati di tipo e 61 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, 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2012 sono stati emessi 47 pareri;
- controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2012 sono state evase tre pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Device* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2012 sono state effettuate cinque ispezioni, ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, sono stati svolti tre incontri presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC), organizzato a Roma presso l'ISS stesso, della durata di due giorni;
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per un totale di otto giorni lavorativi a 15 unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE

93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Alla fine del 2012 sono iniziate le ispezioni per un totale di due.

Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH

I paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

L'obiettivo generale del progetto EpiSouth (2006-2010) è stato quello di "Creare una rete di collaborazione in ambito epidemiologico in modo da migliorare la sorveglianza delle malattie infettive, la comunicazione e la formazione nei paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani".

L'ambizione del Progetto EpiSouth è stata di coinvolgere quasi 30 Paesi (tra Europei e non-Europei) del Mediterraneo e dei Balcani con l'obiettivo di realizzare un quadro strutturato per raccogliere e divulgare informazioni sulle malattie infettive, rafforzare e formare le risorse umane e creare una rete di istituzioni di sanità pubblica permettendo di avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa Regione.

Il Progetto EpiSouth si è concluso a giugno 2010 ma, per consolidare e estendere i risultati raggiunti, il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato il 15/10/2010.

L'obiettivo di EpiSouth Plus è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Balcani attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 della WHO.

Il Progetto intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Rete EpiSouth.

Il Progetto si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo EuroMed-Unione per il Mediterraneo e è supportato da diversi enti finanziatori: DG EuropAid e DG SANCO della CE, Ministero della Salute italiano, ECDC.

Diverse aree di attività sono state identificate e sono sviluppate attraverso pacchetti di lavoro (*Work Package* WP) coordinati congiuntamente da un Istituto di Sanità Pubblica o dal Ministero della Sanità, di un Paese membro della UE e di un Paese non appartenente alla UE. In particolare:

- coordinamento del progetto (WP1);
- divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2);
- valutazione del progetto (WP3);
- Rete di Laboratori Regionali di Riferimento per il Mediterraneo (WP4);
- interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (*Generic preparedness plan*) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5);
- sistema di allerta precoce e *Epidemic intelligence* transfrontiera (WP6);

- raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali/internazionali che possano facilitare/interferire il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (WP7).

La partecipazione a reti Europee già esistenti su argomenti specifici è stata promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

I principali risultati conseguiti dal Progetto (2012) sono:

- organizzazione e conduzione del I Meeting dell'*Advisory Board* (AB) e del II *Steering Committee* (SC) del Progetto a Bruxelles (maggio 2012) dove si è raggiunto il consenso su tutti i documenti di progetto atti ad implementare le attività previste per la seconda annualità (*Work Plan* per il secondo anno; *Monitoring* e *Valutazione intermedia*; etc.);
- produzione di quattro numeri della newsletter EpiSouth ideata per divulgare le attività progettuali;
- aggiornamento e manutenzione del nuovo sito EpiSouth Plus in inglese, francese e arabo;
- organizzazione e conduzione di una valutazione intermedia del Progetto EpiSouth (settembre-dicembre 2012);
- organizzazione e conduzione presso l'Istituto *Pasteur* di Parigi di un training di laboratorio sulla Dengue e la biosicurezza (luglio 2012);
- costituzione della Rete Regionale dei Laboratori del Mediterraneo e finalizzazione della *Directory* con i contatti dei laboratori coinvolti;
- organizzazione e conduzione presso l'ISCIH di Madrid di un workshop formativo su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute (marzo 2012);
- produzione di 48 bollettini e-web riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani);
- fase pilota della piattaforma per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete interoperabile anche con altri sistemi di allerta precoce messa a punto in collaborazione con l'ECDC (agosto-novembre 2012);
- supporto all'organizzazione e partecipazione al Meeting sulla sorveglianza dei *Points of Entry* nel contesto del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 condotto presso la WHO di Lione (luglio 2012);
- organizzazione e conduzione del I Meeting EpiSouth presso l'ISS (Dicembre 2012).

Resoconto attività 2012

Il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato nell'Ottobre 2010, mentre molte delle attività del 2011 sono state dedicate alla stesura degli accordi tecnici e amministrativi con i Partners e ad identificare opportune strategie di *governance*, il 2012 è stato dedicato all'organizzazione e all'esecuzione della maggior parte delle attività previste dal Progetto.

Missioni di coordinamento e incontri tecnici

Nel periodo considerato, sono stati organizzati dal Progetto i seguenti incontri tecnici:

- meeting con gli Esperti Laboratoristi (Istituto *Pasteur*, Parigi, 13 gennaio 2012): l'incontro era dedicato alla selezione dei Laboratori dei Paesi del Mediterraneo rispondenti ai criteri minimi necessari, identificati dagli esperti partecipanti all'incontro, per far parte del network regionale dei Laboratori;
- SC e AB Meeting del Progetto (EC-DEVCO, Bruxelles, 29-30 Maggio 2012);

- supporto all’organizzazione e partecipazione al Meeting sulla sorveglianza dei *Points of Entry* nel contesto del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 condotto presso la WHO di Lione (luglio 2012);
- I Meeting Generale del Progetto (ISS, Roma, 5-7 Dicembre 2012).

Nel periodo considerato, il personale del Progetto ha partecipato ai seguenti incontri tecnici organizzati da altre Istituzioni sulle tematiche progettuali:

- nel quadro delle attività atte a produrre linee guida e raccomandazioni per l’implementazione delle IHR-2005, il team di coordinamento di EpiSouth è stato invitato al Meeting organizzato dalla WHO-EMRO per il Rafforzamento della Sorveglianza e della Risposta in applicazione del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (*Intercountry Meeting on Strengthening of Surveillance and Response Capacities under IHR 2005*, Beirut, Lebanon 26-28 March 2012).

Il supporto dei Network in questo processo, e in particolare quello di EpiSouth, è stato formalmente riconosciuto e apprezzato sia durante il meeting sopra menzionato, sia durante la *World Health Assembly* della WHO del maggio 2012 sia, infine, nel discorso conclusivo di John Dalli, Commissario Europeo per la *Health and Consumer Policy*, alla “*Conference on Cross border health threats in the EU and neighbouring countries*” (Nicosia, Cyprus, 05 July 2012”).

Formazione in epidemiologia applicata e di campo

È stato organizzato il Primo Modulo formativo, che si è tenuto a Madrid dal 27 febbraio al 2 marzo 2012, sulla base dei risultati emersi con la compilazione del questionario online preparato dall’ISCIII Spagnolo relativo alla valutazione delle capacità di preparazione e risposta dei Paesi della Rete EpiSouth.

Divulgazione risultati del progetto

Il Progetto è stato presentato e discusso all’*Inter-Agency Meeting on environmental health in Southern and Eastern Mediterranean*, Marseille, France 14 March 2012.

Un poster su EpiSouth è stato prodotto per la *EU High Level Conference* sui Programmi Sanitari che si è tenuta a Bruxelles il 2 maggio 2012.

EU Joint Action: Health Examination Survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i paesi dell’UE, caratterizzata dalla identificazione e dal sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l’andamento delle malattie cardiovascolari, che costituiscono le malattie di maggior frequenza, e le azioni comuni rivolte a contrastare le malattie cronico-degenerative, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli stati membri, periodicamente raccolti con metodologie comuni e standardizzate. A tutt’oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta, raramente standardizzata. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la HES per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull’esempio della NHANES, indagine periodica condotta negli USA. L’applicazione di metodologie comuni e standardizzate con il controllo di qualità europeo per la raccolta di informazioni e l’esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione.

Obiettivo della HES/OEC 2008-2012 è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione rappresentativo della popolazione generale, estratto in ciascuna regione, di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei *Feasibility European Health Examination Survey* (FEHES) e *European Health Examination Survey* (EHES);
- la descrizione di alcune caratteristiche individuali, riconosciute come fattori di rischio, e abitudini di vita (alimentazione: consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, di alcol e di grassi saturi; attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio, attraverso la misurazione di alcuni indicatori come la eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

Le HES si basano sull'esame di campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, sono quindi rivolte a tutta la popolazione, inclusi i migranti. La numerosità, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9.107 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, estratti in modo casuale dalla popolazione generale di un comune in ogni regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito data la numerosità del campione, due comuni): un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, dieci per l'ultimo quinquennio; ciò permette di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cronico-degenerative rispetto al precedente esame condotto nell'ambito dell'OEC nel 1998-2002.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009.

Nella primavera e nell'autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli Venezia Giulia e in Molise. Il protocollo e il manuale delle operazioni, che contiene descrizioni dettagliate sugli strumenti da utilizzare e sulle procedure e metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, è stato approvato dal centro di coordinamento europeo. Antropometria e pressione arteriosa sono state misurate; informazioni su abitudini e stili di vita sono state raccolte attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo, nonché sulla esposizione al fumo passivo; è stato inoltre somministrato un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con i CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura).

Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. Tutti i dati raccolti sono disponibili sul sito web del progetto CUORE (www.cuore.iss.it); è stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura.

È iniziata l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 l'indagine è stata condotta in altre cinque regioni: sono state esaminate, nella fascia di età 35-79 anni, 663 persone in Puglia, 207 persone in Lombardia, 236 persone in Trentino, 221 persone in Valle d'Aosta, 417 persone in Toscana. La partecipazione media di tutto il campione esaminato dal 2008 al 2012 è stata del 55% variando in base alle caratteristiche della località, rurale, urbana o metropolitana. Sono state distribuite ai partecipanti le risposte agli esami a cui sono stati sottoposti, accompagnate da suggerimenti per l'adozione di un sano stile di vita.

Tutti gli operatori che hanno condotto l'indagine sul campo sono stati addestrati per la applicazione delle procedure e delle metodologie standardizzate per la raccolta dei dati e sono stati seguiti e sottoposti a controlli di qualità per i primi sette giorni dello screening nei vari comuni. Sono state effettuate centralmente le determinazioni di laboratorio relative all'assetto lipidico e alla glicemia come previsto dal protocollo; i campioni biologici sono conservati nella banca biologica del CNESPS. Per tutte le regioni sono stati determinati il sodio, il potassio la creatinina nelle urine delle 24 ore.

Sono stati elaborati i dati raccolti per ogni regione e resi disponibili sul sito web del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

Sono stati inviati al Centro di Coordinamento Europeo di Helsinki i dati relativi allo studio pilota europeo, che riguardano i soggetti di età compresa fra 25 e 64 anni.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE"] la CE (VI Programma Quadro – DG Research and Innovation) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento dell'unico *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Il NEAT (European AIDS Treatment Network) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca clinica in questo campo. Partecipano inoltre cinque agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi paesi membri della comunità europea.

Obiettivo del NEAT è di creare una stabile e duratura collaborazione a livello europeo per quanto riguarda la ricerca clinica nel campo dell'HIV, sfruttando e capitalizzando le *expertise* e le risorse esistenti ma disperse in Europa. Le attività del NEAT si focalizzano sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche, sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca traslazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche

multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali e europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche. Inoltre il progetto prevede anche l'organizzazione di progetti educazionali che possano aiutare ad esportare in tutti i paesi coinvolti le conoscenze esistenti in Europa, e facilitare la mobilità dei ricercatori e clinici, in particolare coinvolgendo e promuovendo la collaborazione con i paesi dell'Europa dell'est.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT è strutturato in quattro aree principali:

- funzionamento del network: prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- ricerca clinica: prevede la conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;
- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

La missione del NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica nel settore HIV. Il network realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, come complemento all'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Inoltre il NEAT si propone di tracciare una *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di Area di Ricerca Europea. L'obiettivo principale e più ambizioso del network è rappresentato dal *trial* clinico NEAT-001. Esso rappresenta il più grande studio strategico pan-europeo mai organizzato nel campo dell'HIV/AIDS. Il protocollo prevede di comparare due regimi antiretrovirali per i pazienti HIV+naive al trattamento: la combinazione tenofovir/emtricitabina/darunavir, indicata dalle linee guida internazionali come il regime di prima scelta in questi pazienti, e la combinazione darunavir/raltegravir, combinazione innovativa e promettente, ancora mai testata in estesi studi clinici randomizzati. Il disegno dello studio, che prevede l'arruolamento di 800 pazienti da 87 centri dislocati su 15 paesi europei, durerà 96 settimane, consentendo quindi una valutazione su lungo periodo, dell'efficacia e sicurezza di entrambe i regimi. Oltre al protocollo principale, una serie di sottostudi sono stati disegnati per esplorare nuovi e importanti aspetti delle terapie antiretrovirali, quali l'impatto del trattamento sul metabolismo osseo e le funzioni cognitive. La difficoltà nell'organizzare un tale studio è legata alla necessità di armonizzare e rispettare le richieste etiche e regolatorie di ciascun paese partecipante, rispettando contemporaneamente le regole della commissione europea. Inoltre anche l'aspetto finanziario ha richiesto sforzi aggiuntivi per la necessità di reperire risorse aggiuntive al finanziamento europeo. Tuttavia, l'importanza del progetto e l'impatto previsto dei risultati che saranno ottenuti ha permesso non solo di reperire i fondi necessari ma anche di assicurare la piena collaborazione e dedizione di tutti i partecipanti. Inoltre la comunità dei pazienti ha fortemente supportato lo studio.

Un altro importante prodotto del NEAT sarà lo studio HIV/HCV-Probe-C, che affronta il problema emergente a livello mondiale delle infezioni acute da HCV nei soggetti HIV-positivi. Per lo studio di tale problematica, all'interno del NEAT è stato istituito un gruppo comprendente i maggiori esperti nel settore a livello europeo. Lo scopo sarà quello di istituire una coorte di pazienti per uno studio prospettivo osservazionale sulla storia naturale e sul trattamento delle infezioni acute da HCV negli individui HIV+ in Europa. La coorte prevede

600 tra soggetti HIV+ e HIV- e rappresenterà una sorgente importante e senza precedenti di dati utili per la diagnosi, la definizione dei casi, l'epidemiologia, i fattori di rischio per la trasmissione del virus, la storia naturale e la patogenesi di questa co-infezione.

Resoconto attività 2012

Per quanto riguarda le aree principali di attività del NEAT, nell'anno 2012 l'attività di ricerca clinica si è focalizzata principalmente sul *trial* NEAT-001. Sono stati arruolati e randomizzati entro il 5 ottobre 2011, 807 pazienti, come previsto dal protocollo. Tutti i 15 paesi partecipanti hanno arruolato almeno un paziente e sono stati aperti 82 siti (sui 92 inizialmente previsti; 89%): due in Austria, quattro in Belgio, due in Danimarca, otto in Germania, 19 in Francia, otto in Gran Bretagna, tre in Grecia, uno in Ungheria, nove in Italia, due in Irlanda, tre in Olanda, uno in Polonia, tre in Portogallo, 13 in Spagna, quattro in Svezia. I pazienti arruolati sono stati 807 di cui quattro in Austria, 52 in Belgio, 24 in Danimarca, 103 in Germania, 228 in Francia, 103 in Gran Bretagna, nove in Grecia, sei in Ungheria, 115 in Italia, 12 in Irlanda, sei in Olanda, 11 in Polonia, 25 in Portogallo, 78 in Spagna, 31 in Svezia. Lo studio terminerà a fine 2013.

Nel 2012 è stato portato avanti lo studio *Probe-C*, nell'ambito del quale sono state prodotte numerosissime pubblicazioni scientifiche. Il protocollo dello studio è stato finalizzato, come anche la scheda di consenso informato. Nei paesi partecipanti è stata ottenuta l'approvazione dai comitati etici. Inoltre in collaborazione con Euro SIDA HICDEP, è stato implementato un database specifico per l'inserimento di tutti i dati.

Nell'ambito dei *NEAT Integration Grants*, sono stati portati avanti gli otto progetti finanziati a fine 2010, per la promozione dell'integrazione della ricerca tra i partner del network anche con la collaborazione di sette centri esterni. Questi progetti hanno portato a diverse pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

Il nodo nazionale di Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche

Le biorisorse (cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a questi associati) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono notevolmente ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e dai tempi eccessivamente lunghi. È necessaria un'azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti e un generale miglioramento della qualità che punti a creare un sistema di eccellenza per la raccolta e la utilizzazione dei campioni.

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'*European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), è uno degli