

## Centro Nazionale Malattie Rare

Il CNMR viene istituito mediante GU n. 157 del 7/7/2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici  
Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici  
Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Diseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione  
Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR).
- Reparto Farmaci orfani  
Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare.  
Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

### Resoconto attività 2014

#### *Reparto Test genetici*

Controllo esterno di Qualità dei test genetici (CEQ)

L'attività CEQ svolta presso il reparto Test Genetici del CNMR è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute.

Dal 2009, tale attività è stata riconosciuta come "servizio reso a terzi" (G.U. n.199 del 28 agosto 2009 serie generale); la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici.

Nell'arco del 2014, è stato concluso il IX turno di CEQ ed è stato avviato e concluso il X turno.

Nel 2014 hanno partecipato e inviato i dati 109 laboratori i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 69 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 75 agli schemi di citogenetica.

Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:

- gennaio 2014: invio ai laboratori dei risultati del IX turno di Controllo Esterno di Qualità; in particolare sono state preparate e inviate 236 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la *web-utility*, insieme ad una lettera generale.

- Una lettera di accompagnamento è stata inoltre inviata ai laboratori che hanno ricevuto la valutazione di performance “insufficiente” nello schema di Beta Talassemia.
- gennaio-marzo 2014: preparazione ed elaborazione dati CEQ 2013 per il Workshop tenutosi presso l’ISS il 7 Marzo 2014; revisione dei criteri di valutazione, del manuale d’uso della piattaforma informatica del CEQ e modifiche alla *web-utility*.
- marzo-maggio 2014: registrazione laboratori partecipanti al X turno di CEQ dei test genetici.
- giugno 2014: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 384 aliquote di DNA genomico validato a 69 laboratori.
- luglio-settembre 2014: chiusura scaglionata degli schemi.
- settembre-ottobre 2014: valutazione da parte di cinque commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all’ISS dai partecipanti, dapprima via web e poi in ISS secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15>).
- novembre-dicembre 2014: elaborazione e invio ai laboratori dei risultati del X turno di CEQ; in particolare, sono state preparate e inviate 238 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto insieme ad una lettera generale tramite la *web-utility*.

*Programma pilota di controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.*

Nel 2014, è stato avviato un programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell’ovaio e sindrome di Lynch.

Nell’agosto 2014, è stato richiesto l’inserimento del programma in Genetica Molecolare Oncologica nel tariffario conto terzi dell’ISS con la tariffa 42.3.

Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l’anno:

- giugno 2014: riunione preliminare, in conference call, con due esperti nazionali che già collaboravano con il CEQ in genetica molecolare, per discutere la struttura, la composizione del gruppo di esperti e l’avvio del programma pilota di genetica molecolare oncologica.
- luglio 2014: riunione, in conference call, con il nuovo gruppo di esperti per la discussione e l’approvazione della struttura del programma pilota. Diffusione dell’informazione circa il programma pilota mediante invito a partecipare ai laboratori potenzialmente interessati.
- settembre 2014: ampliamento della piattaforma informatica del CEQ per l’apertura di una nuova area per il programma in genetica molecolare oncologica
- ottobre 2014: riunione in conference call operativa per l’avvio del CEQ. Comunicazione di accettazione dell’iscrizione ai 23 laboratori selezionati.
- novembre 2014: avvio del CEQ con l’apertura di tre nuovi schemi di Genetica Molecolare Oncologica – Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon; Tumore ereditario della mammella e dell’ovaio, sindrome di Lynch.
- dicembre 2014: elaborazione dell’area valutatori nella piattaforma informatica, chiusura degli schemi e apertura degli accessi ai valutatori per le valutazioni dei risultati. Organizzazione della prima riunione di valutazione che si è tenuta a gennaio 2015.

*Collaborazione con Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS).*

Il CNMR collabora da anni con il CEQAS, sia a) al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di Controllo Esterno di Qualità in citogenetica, sia b) svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue ([www.ceqas.org](http://www.ceqas.org)).

*Collaborazione con European Molecular Quality Assessment (EMQN).*

Il CNMR collabora da anni con l'EMQN, organizzazione europea che offre controlli esterni di qualità in genetica molecolare.

Il Direttore del CNMR è membro del Management Board.

*Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici**Attività di ricerca*

L'attività di ricerca svolta nel corso del 2014 nel Reparto è stata focalizzata all'individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei pathways molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto hanno individuato come buoni candidati una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica, i microRNA. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 4 diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma.

- Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con il SIOPEL. Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti ed analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti. Il progetto è stato finanziato nell'ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA (scaduto il 30/06/2014).
- Labiopalatoschisi: Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di GWA è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con: Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara.
- Osteocondroma multiplo: lo studio è condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671). I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo; ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata, nello specifico, sul

coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai lisosomi. Nel corso del 2014, sono proseguiti gli studi sul ruolo funzionale della disbindina nella retina. In collaborazione con colleghi del Dipartimento di BCN dell'ISS, sono stati inoltre condotti studi di espressione genica attraverso microarray nella leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) in cellule di glioblastoma over-esprimenti la proteina MLC1 wild type e mutata. Nel corso dell'anno è iniziata una collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP dell'ISS, sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP).

#### *Registro Italiano Fibrosi Cistica*

Il Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare, è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC Europeo). È stato elaborato il report annuale del RIFC che sarà sottomesso (febbraio 2015) alla rivista scientifica peer review *Epidemiologia e Prevenzione*. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando ad entrambi gli incontri, a Leuven (Belgio) e Gothenburg (Svezia). In particolare, si è concordata l'adozione del nuovo software Europeo che verrà resa funzionalmente operativa a partire dal 2015 (inserimento dei dati dei pazienti relativi al 2011-13).

#### *Attività istituzionale*

Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.

#### *Attività di tipo normativo*

Il personale del Reparto è inoltre coinvolto in attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.

#### *Attività di formazione*

- Addestramento all'attività sperimentale e supervisione nell'ambito del lavoro di tesi di studenti universitari italiani e stranieri, che hanno contribuito alla realizzazione delle analisi dei livelli di espressione di microRNA in selezionate malattie rare (epatoblastoma e osteocondromi);
- partecipazione a diversi convegni (in qualità di relatori) e a corsi di formazione (in qualità di docenti);

#### *Congressi/Workshop/Board meeting*

- In occasione del Semestre di presidenza Italiana della UE, il personale del Reparto, in qualità di Rappresentante Italiano al COMP e SAWP (EMA), ha partecipato all'organizzazione degli eventi presso l'AIFA [Informal meeting SAWP-PDCO (16-17 ottobre 2014) e 1° meeting congiunto CHMP-CAT-COMP (29-30 ottobre 2014)].

- Il personale del Reparto ha partecipato alle riunioni del Management Board dell'EMQN a Leiden (Novembre 2014) e Copenaghen (Aprile 2014).
- Organizzazione di EPIRARE, 3rd International Workshop RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES. ISS, 24 e 25 novembre 2014.

#### *Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione*

##### *Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite*

Il CNMR, nel 2014, ha proseguito il proprio programma di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il "Network italiano promozione acido folico"). Allo stesso tempo, ha avviato una serie di attività di prevenzione primaria delle malformazioni congenite a più ampio spettro. Questa attività, sviluppata con la partecipazione del CNMR come coordinatore del work package Primary prevention della European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Joint Action 2011-2013, ha portato alla pubblicazione delle Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

A livello nazionale, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate attraverso il progetto "Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO\_SENTIERI) – Programma CCM 2012". Nell'ambito del progetto il CNMR, come coordinatore dell'UO 3:

- ha redatto il capitolo "Malformazioni congenite" per la "Relazione sullo Stato di Salute del Paese 2012-2013" (<http://www.rssp.salute.gov.it/>) pubblicata dal Ministero della Salute nel 2014;
- ha proseguito il lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) come Statistica da fonte amministrative (SDA) "Integrazione delle fonti di dati per la stima e analisi delle malformazioni congenite".

##### *Prevenzione secondaria di malattie rare*

Il CNMR ha portato avanti diverse attività connesse allo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie per la prevenzione secondaria di malattie rare. Queste attività sono state sviluppate in stretta connessione con il Progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni - Programma CCM 2011":

- partecipazione alle attività del Gruppo di lavoro AGENAS per la "Elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso";
- partecipazione al Gruppo di lavoro Ministeriale (nominato dal Ministero della Salute) per la stesura del Decreto Ministeriale sullo screening neonatale esteso;
- contributo alla definizione del pannello di patologie metaboliche congenite da includere nello screening neonatale esteso funzionale alla emanazione del decreto ministeriale, di cui sopra;
- progettazione e preparazione, in collaborazione con il Gruppo FAD dell'URE-ISS, di un corso *e-learning* accreditato ECM per 5000 utenti sullo screening neonatale esteso (apertura prevista del corso primo trimestre 2015).

##### *Linee guida*

Le attività realizzate nel corso del 2014 sono state articolate come segue:

- lavori di sviluppo della linea guida “Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi”;
- attività di coordinamento di “*RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases*”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’UE, che coinvolge 15 istituzioni di 9 paesi europei. Al network si sono aggiunti nel ruolo di associate partner: *l’American Society of Ematology* e il *Murdoch Children Research Institute*, Australia.

#### *Registro Nazionale Malattie Rare*

Durante questo periodo, sono state realizzate attività di aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell’RNMR; avvio di nuovi registri di patologia specifica con finalità di ricerca e integrazione dei dati dell’RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare, l’RNMR partecipa alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 e queste attività prevedono l’integrazione dei dati dell’RNMR con due flussi informativi: indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).

#### *RD-Connect e Registri*

Nel 2014, vi è stata una intensa attività Nazionale ed Internazionale, soprattutto europea, grazie all’attività dei registri e di progetti come RD-Connect ([www.rd-connect.eu](http://www.rd-connect.eu)), al suo secondo anno di attività, il cui meeting annuale del 2014 si è tenuto ad Heidelberg (DE). Successivamente al meeting annuale, vi è stato a luglio 2014 a Marsiglia il secondo Jamboree di RD-Connect focalizzato su analisi e prioritizzazione delle varianti per l’identificazione di mutazioni causative di malattia.

Tra i diversi obiettivi raggiunti nel 2014:

- creazione di un catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare,
- redazione di linee guida per il consenso informato dei pazienti-donatori iscritti nei registri e nelle biobanche che partecipano al progetto;
- definizione di procedure operative standard per la registrazione di pazienti senza una diagnosi genetica chiara.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2014, sono stati organizzati i seguenti eventi:

- Workshop sul consenso informato nell’era del *data sharing* globale;
- EPIRARE Workshop *National Registries of Rare Diseases* (04-05.03.14, ISS, Roma);
- First International Rare and Undiagnosed Diseases Conference (29.09.14, ISS, Roma);
- Workshop sul *data linkage* e l’uso delle ontologie (26- 27.11.14, Hotel Globus, Roma);
- 2° International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries (17-19.09.2014, ISS, Roma);
- EPIRARE, 3rd International Workshop RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES. (24-25.11.14, ISS, Roma).

#### *EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development)*

Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR ([www.europlanproject.eu](http://www.europlanproject.eu)). Attualmente nella sua seconda fase (2012-2015), il progetto è parte dell’EUCERD Joint Action ed ha l’obiettivo di supportare tecnicamente e scientificamente gli Stati membri nell’elaborazione ed implementazione di piani nazionali e strategie. Nel 2014, proseguendo le attività di capacity building iniziate nel 2013, sono stati realizzati a) uno studio pilota sull’uso dei Core Indicators, elaborati nell’ambito di EUROPLAN nel 2013 e adottati

come Raccomandazione da EUCERD; b) incontri presso gli Stati Membri (SM) per identificare i bisogni specifici (debrief sessions) e relative proposte di azioni; c) supporto agli SM per l'approfondimento di temi specifici relativi all'implementazione di PN/S. In tema di registri nazionali, è stato promosso il sostegno alla partecipazione di rappresentanti degli SM alla II *International Summer School - Rare disease and orphan drug registries*, organizzata dal CNMR; in tema di Centri di expertise, personale CNMR ha attivamente partecipato ad eventi realizzati presso diversi SM; d) organizzazione di workshops dedicati ai rappresentanti dei Ministeri della Salute degli SM, sulle attività di *capacity building*, sulle politiche di coesione, sui fondi strutturali e sugli *European Reference Network* (conducendo uno studio conoscitivo sulle reti già esistenti), in collaborazione con esperti della Commissione Europea. La conoscenza del tema dei fondi strutturali è stata promossa anche a livello nazionale, in collaborazione con esperti del Dipartimento per lo Sviluppo e la Coesione Territoriale, il Ministero della Salute, le Regioni e le Associazioni di pazienti con malattie rare. Sul piano della comunicazione, è continuato l'aggiornamento del sito ed è stato creato un account Twitter dedicato. Nell'ambito del Semestre europeo di Presidenza Italiana, è stata realizzata la brochure *Rare Diseases. Three benefits from international cooperation* ([http://www.iss.it/binary/publ/cont/Rare\\_diseases.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/Rare_diseases.pdf)), distribuita nel corso dell'evento *International Conference-Rare Diseases: Europe's Challenges* (31 ottobre 14, Camera dei Deputati, Roma).

#### *Formazione*

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario (in particolare MMG e PLS) e sociale, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi. Tra le attività realizzate nel 2014, in collaborazione con la Fondazione W Ale, il CNMR ha organizzato il corso "Le malformazioni vascolari congenite: dal sospetto diagnostico alla comunicazione efficace" e, continuando le attività intraprese nel 2013, il corso di formazione per gli operatori della helpline della Fondazione, un servizio di assistenza telefonica di supporto per angiomi e malformazioni vascolari. Attività di formazione sono state realizzate ed illustrate nell'ambito dei diversi progetti (es. *Second International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries*, prevenzione secondaria di malattie rare).

#### *Informazione*

L'informazione è veicolata tramite più canali, al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini (pazienti e familiari, operatori sanitari, sociali e socio-sanitari), come il telefono Verde Malattie Rare ed il sito web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr). Telefono Verde Malattie Rare (TVMR 800.89.69.49): istituito nel febbraio 2008, servizio di orientamento e informazione, gratuito da telefoni fissi e cellulari, attivo dal lunedì al venerdì, ore 9:00-13:00). Un'equipe multidisciplinare, costituita da psicologi e medici, accoglie e risponde alle richieste su malattie rare, centri/presidi di diagnosi e cura per malattie rare, malattie senza diagnosi, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. I destinatari del servizio sono persone con malattia rara e loro familiari, medici e operatori sanitari, sociali e socio-sanitari e popolazione generale. Nel 2014, sono pervenute n. 2.113 richieste di informazioni (su un totale di 19.063 dal 10 marzo 2008 al 31 dicembre 2014).

Nel corso del 2014, l'equipe del TMVR è stata impegnata nelle seguenti attività:

- elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
- elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari;

- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr);
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni ed associazioni di pazienti;
- attività di ricerca sui bisogni informativi nell'ambito delle malattie rare. Dal 2012, il TVMR è membro dell'*European network of email and telephone help lines for rare diseases*, coordinato da EURORDIS; contribuendo alla survey pubblicata nel 2014
- Medicina narrativa

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, conducendo una serie di attività, nazionali e internazionali, all'interno del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa". La medicina narrativa può essere uno strumento utile, che offre l'opportunità di pensare e affrontare le malattie, rare e croniche, in termini di disease, illness, e sickness e, in tal senso, ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Nel 2014, nell'ambito delle attività condotte nel Laboratorio, concernenti documentazione, ricerca, comunicazione e formazione, il personale del CNMR

- ha promosso e celebrato nel 2014 la Conferenza di Consenso "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative", in collaborazione con colleghi dell'ISS (CNE-Epidemiologia clinica e linee guida; Settore Documentazione; Ufficio Stampa) e molteplici soggetti della comunità scientifica e della società civile. Il documento preliminare delle linee di indirizzo, destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari, è stato diffuso durante il *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases*, organizzato dal CNMR (13 giugno 2014, Roma). La documentazione dell'evento, unitamente alle relazioni degli esperti e la rassegna stampa sono disponibili nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)).
- attività di informazione e formazione, con la partecipazione, su invito, a numerosi convegni (in qualità di relatori) e corsi di formazione e workshop (in qualità di docenti);
- *Story Telling on Record* (S.T.o.Re.). Progetto di partenariato europeo, finanziata nell'ambito del programma di apprendimento permanente (LLP, Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci, agosto 2013-luglio 2015). Il progetto ([www.storeproject.eu](http://www.storeproject.eu)), coordinato dal CNMR, coinvolge sette partner provenienti da sei Paesi e prevede quattro incontri dei partner e una conferenza finale in Italia. L'obiettivo è progettare una ricerca-azione che comprenda: a) la formazione dei partecipanti, dando loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, testare e formare le persone nell'uso delle cartelle cliniche integrate (IMRs), e b) l'organizzazione di corsi sull'uso di IMRs per il personale del sistema sanitario. Nel corso del 2014, a) è stata condotta la ricerca in letteratura riguardante l'integrazione della storia scritta dal paziente nella cartella clinica, i cui risultati sono stati presentati nell'ambito del *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases*, organizzato dal CNMR, e b) è iniziata la ricerca sul campo, finalizzata ad individuare esperienze concrete di progettazione e utilizzo di tali strumenti.

Nel 2014, il personale del Laboratorio, in collaborazione con colleghi del CNMR e di altri Dipartimenti e Uffici dell'ISS, ha contribuito in attività di progettazione, realizzazione e divulgazione per:

- il Progetto speciale "Il Volo di Pegaso" ([www.iss.it/pega/](http://www.iss.it/pega/));
- il Progetto "Con gli occhi tuoi" ([www.congliocchituoio.salute.gov.it](http://www.congliocchituoio.salute.gov.it)).

#### *Reparto dei Farmaci orfani*

##### *Ricerca Sperimentale*

La ricerca sperimentale del Reparto Farmaci Orfani si è svolta nell'ambito dei seguenti progetti:

- progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
- Progetto Italia USA 2010: *Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic*.
- Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici. Ad oggi, sono stati inseriti 123 pazienti provenienti da 14 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia Romagna. Nel corso dell'anno 4 nuovi centri hanno aderito al Database.
- Progetto Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy ERT for Gaucher Disease in Italy finanziato dal Ministero della Salute.
- Nell'ambito di questo progetto è stato precedentemente sviluppato il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva.
- Durante l'anno si è concluso l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto ed è stata sviluppata l'interfaccia web per l'inserimento dei questionari prospettici. Il progetto si è concluso.
- E-rare2 ([www.erare.eu](http://www.erare.eu)). Nell'ambito del progetto E-Rare2, è stato scritto un report con i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto precedentemente per analizzare i sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare (in cfr con la ricerca biomedica) nei vari paesi europei e non.
- Inoltre, è stato organizzato a Roma il meeting finale del progetto in cui sono stati presentati i risultati ottenuti dai vari workpackages durante tutto il progetto (30.10.2014, ISS, Roma).

##### *Attività Istituzionali*

- Designazione esperto per *site visit* Commissione Ministero Salute in ordine al procedimento di conferma del carattere scientifico dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino 22 aprile 2014.
- Relazione sull'ammissibilità dell'emendamento sostanziale alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189.

## Centro Nazionale Sostanze chimiche

Il Centro nazionale sostanze chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, dalle “sostanze chimiche”, alle miscele e articoli. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l’interfaccia italiana dell’Agenzia Europea per le Sostanze chimiche (ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. In base alle disposizioni vigenti ha un preciso ruolo quale struttura di supporto tecnico-scientifico del Ministero della Salute, Autorità competente REACH e CLP, e delle Regioni e Province Autonome anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici ( D.M. 22.11.2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo Stato – Regioni n.181/2009).

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell’ambito delle strutture dell’ISS sulla base dall’art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46, con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla normativa europea, per l’identificazione dei pericoli, la stima dell’esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione dei rischi per la salute umana correlati ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore ed il controllo.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale riguardanti: la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) N.1907/2006 (REACH); la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) N.1272/2008 (CLP), la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; l’esposizione agli agenti chimici; la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute (DL.vo 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); le disposizioni specifiche sulla sicurezza dei preparati pericolosi e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa ed altri prodotti; l’accreditamento e la vigilanza del mercato per l’attuazione dei Piani di controllo.

Partecipa allo sviluppo di programmi di ricerca in collaborazione con l’ECHA ed altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le Regioni e PA per la predisposizione del Piano di Controllo annuale nell’ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai Centri Antiveneni per la gestione delle emergenze attraverso l’Archivio preparati pericolosi.

L’attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e l’uso di sostanze, di preparati pericolosi e non pericolosi e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l’utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell’UE. Le ricadute delle valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d’uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell’ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l’armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato CE delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OCSE, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) e la *Task Force on Exposure Assessment* (TFEA) e a livello nazionale al Comitato tecnico di coordinamento REACH – CLP istituito in attuazione alla Legge n.46/2007 e suoi gruppi di lavoro e,

nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare, al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA, interviene in diversi processi quali, la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)" gestito dall'ECHA, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come SVHC da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CoRAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi. Inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Ha il compito di valutare i pericoli e i rischi relativamente ai prodotti/articoli pericolosi in commercio su richiesta degli Organi di vigilanza e dell'AC ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e non ed articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma RIPE) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale anche per l'attività di vigilanza; altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli.

In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009, fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento ed analisi, il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, fornisce supporto tecnico – scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico e gestisce le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzione di Rotterdam.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire ed aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) Banca dati delle Bonifiche; 7) sistema informatico "Conversione GHS".

In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a Convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il Centro svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) ed è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la

partecipazione alla CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento. Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal D.M. del 22 novembre 2007.

## **Resoconto attività 2014**

### *Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA*

Nel 2014 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'ECHA, la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decisions* dell'ECHA sono stati valutati n. 85 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e n. 29 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*). Nell'ambito del Piano CoRAP nel 2014 sono state presentate e discusse al *Member State Committee* le tre sostanze assegnate all'Italia nel 2012 (Clorometano, Decanolo, Idrochinone). Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2013 (octabenzene, diisodecilazelato e ter-butilperbenzoato), sono state completate le valutazioni ai commenti delle imprese registranti relativi alle richieste del CSC per quanto riguarda l'octabenzene inviate all'ECHA a gennaio 2015; sono in preparazione le valutazioni sui commenti dei registranti per le altre due sostanze. Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia per il 2014, sono state preparate le *Draft Decisions* con le valutazioni degli esperti del CSC. Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2015-2017. Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha iniziato la valutazione in qualità di Rapporteur delle proposte di declassificazione dell'acido borico, dell'octaboratetetrahydrate (DOT) e del Disodiumoctaborateanhydrate (DOA). È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione ed autorizzazione presentati all'ECHA dagli altri Stati membri. In supporto ad ECHA, è stata predisposta la prima *Draft opinion* dell'ECHA sulle sostanze attive ATMAC e Triflumuron.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana è stata assicurata la partecipazione a tutte le riunioni del *Committee for Risk Assessment* (RAC) contribuendo ai lavori mediante la valutazione in qualità di rapporteur di tre proposte di classificazione armonizzata per le sostanze (Disodioottaborato tetraidrato e Disodioottaborato tetraidrato anidro e benzovindiflupyr) per la revisione dell'allegato VI del regolamento CLP e mediante commenti e opinioni sulle restrizioni, autorizzazioni e classificazioni per le sostanze presentate al RAC da altri Stati Membri. È stato presentato all'ECHA e discusso il Dossier Allegato XV per la riclassificazione del Metanolo, presentato nel 2013, e sono stati valutati i fascicoli presentati dalle imprese per proposta di riclassificazione relative a due sostanze (*Acid Black* e Berillio). Per la sostanza N,N-Dimetilformammide sono stati approntati e presentati il questionario e il dossier di *risk management option analysis*

(RMOAs) e successivamente il dossier Allegato XV di proposta di restrizione. È stato effettuato l'aggiornamento delle n. 250 schede di sicurezza (SDS) nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

#### *Nanomateriali*

A livello europeo, gli esperti designati del CSC sono stati impegnati su aspetti chiave dei nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al *Competent Authorities for REACH and CLP* (CARACAL), nello specifico sottogruppo *SubGroup on nanomaterials* (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al Working Group on Nanomaterials dell'ECHA (ECHA\_NMWG). Allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, è stata assicurata la partecipazione agli *Steering Groups (SGs) 5/6 Risk Assessment and Regulatory Programmes* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (OECD WPMN). Una proficua collaborazione con altre unità dell'ISS nell'ambito del progetto FP7 "NANoREG, *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* (H2020) e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione. Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto "NMP27-CSA ProSafe" che sarà svolto nel biennio 2015-2016.

#### *REACH-IT- RIPE*

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione *hardware* e *software* degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID) per la gestione delle informazioni sulle sostanze chimiche, agendo da interfaccia con l'Agenzia Europea per le sostanze chimiche (ECHA), in particolare attraverso l'attività del *Security Officer REACH IT* nazionale che è sottoposta annualmente ad Audit da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al *Security Officer ECHA* per la valutazione conclusiva. Sono stati attivati due nuovi portali R4BP e PIC rispettivamente per la gestione dell'iter autorizzativo dei prodotti biocidi e delle procedure di autorizzazione alla importazione/esportazione delle sostanze chimiche. È proseguita l'attività di gestione degli aspetti *hardware* e *software* della piattaforma informatica RIPE per il collegamento tra il Forum – ECHA, il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP.

#### *Help Desk CLP*

È stato assicurato il funzionamento dell'*Help Desk* nazionale CLP approntando risposte a n.162 quesiti per l'attuazione del Reg. CLP e partecipando come rappresentanti italiani per l'Helpdesk CLP presso il gruppo Helpnet dell'ECHA.

#### *Attività per il semestre di Presidenza Italiana del Consiglio UE*

In riferimento alle attività connesse al semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'UE, il CSC dell'ISS ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico nell'ambito degli argomenti trattati dal Gruppo Ambiente Internazionale del Consiglio dell'UE (*Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*) e nel quadro dei Programmi e delle Convenzioni internazionali in materia di sostanze chimiche. In particolare, tali attività hanno previsto la partecipazione a diverse riunioni internazionali da parte degli esperti del CSC che hanno svolto un ruolo rilevante tra cui quello di co-chair della delegazione della Presidenza italiana per il coordinamento degli stati membri dell'UE al fine di agevolare il raggiungimento

di posizioni armonizzate nel corso dei negoziati. Per lo svolgimento di tali attività di supporto tecnico-scientifico è stato stipulato un accordo di collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

*Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale*

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- Comitato RAC (*RiskAssessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals
- Enforceability of Restrictions del FORUM dell'ECHA;
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL);
- Gruppi europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA;
- Risk Management Expert Meeting;
- *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (CoCAM) dell'OECD. Per tale attività si è tenuta a settembre 2014 a Parigi n. 1 riunione nel corso della quale è stato presentato il dossier di valutazione tossicologica degli acidi alifatici e dei composti del rame.
- Comitato di valutazione del Concorso REACH-CLP II edizione (task Force del Gruppo formazione e Informazione);
- Task Force on Hazard assessment;
- Task Force on Exposure assessment;
- Task Force on Exposure Assessment – OCSE; Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA);
- VI° riunione del Comitato Negoziabile Intergovernativo (INC6) della Convenzione di Minamata sul mercurio (Bangkok, 3 - 7 novembre 2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- *Task Force on ExposureAssessment* con riunioni presso l'istituto NITE di Tokyo;
- II° riunione del Gruppo (OEWG - *Open-EndedWorking Group*) sullo stato di attuazione del Programma SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*) dell'UNEP concernente l'Approccio strategico alla gestione a livello internazionale delle sostanze chimiche – (Ginevra, 15 - 17 dicembre 2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro “Sostegno alle imprese” del CTC;
- Tavolo di Lavoro “Dialogo con le imprese”;
- Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare;
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla “Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC”;
- Risk Management Expert Meeting (RiME);
- Gruppo di Lavoro “Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell'ECHA” del CTC del quale l'esperto del reparto Gestione Dati, coordinatore;

- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell' Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per n. 19 sostanze pericolose presenti nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici;
- Tavolo di lavoro per l'aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su "Usi delle fibre di vetro isolanti - problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego";
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (Coordination Group – UE);
- Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC;

*Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali REACH-CLP-BIOCIDI-FITOSANITARI*

- Valutazioni su sostanze, prodotti e articoli
- Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all'uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d'ambiente, articoli vari, preparati pericolosi, detergenti, filiera del tessile, calzature, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di n. 51. Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per l'armonizzazione delle attività di controllo. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi In ambito nazionale ha inoltre effettuato attività di valutazione e controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli a seguito di sequestri dei NAS e GdF.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di prodotti biocidi e fitosanitari.
- La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è finalizzata all'autorizzazione all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi ed al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati n.37 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, n.33 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento

comunitario, n.1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro, n.4 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento di formulazioni quadro, n.2 fascicoli relativi alla modifica dei termini di autorizzazione e n.7 fascicoli relativi alla revisione di un parere, per un totale di 84 fascicoli. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n.20 pareri relativi al rischio di esposizione. Nell'ambito del programma di revisione delle sostanze attive biocide, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA i principi attivi biocidi: ATMAC (PT8) e Triflumuron (PT18). A supporto di tale attività sono stati presentati all'ECHA i *Draft Final CARs*, gli *Assessment Reports* e le *Draft Opinions* per suddetti principi attivi. A causa delle problematiche riscontrate a livello di valutazione dei rischi ambientali, il principio attivo Triflumuron (PT18) è stato presentato a due diversi BPC durante i quali l'eCA è stata chiamata a valutare documentazione integrativa presentata dalla Ditta. Inoltre, a supporto della discussione del *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WG BPC) l'eCA ha presentato all'ECHA il *Draft Final CAR* del principio attivo TMAC (PT8) integrato dalla valutazione dei rischi per la salute umana connessa agli effetti locali di irritazione. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e Prodotti Fitosanitari e valutazione del rischio per Preparati pericolosi

- Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 380 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari le valutazioni hanno riguardato n. 185 prodotti con l'emissione dei pareri relativi alla classificazione ed etichettatura dei principi attivi. Sono stati effettuati n. 12 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e prodotti fitosanitari e valutazione del rischio per preparati pericolosi.
- Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 315 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n. 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati n.8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

#### *Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali*

In attuazione all'art. 10 dell' allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni n. 181-2009 il CSC su richiesta delle Regioni e Province autonome, ha implementato il Sistema della rete dei laboratori nazionali (ARPA e LSP) e coordinato le attività tecnico - scientifiche per l'armonizzazione dei criteri di campionamento e dei controlli analitici per il Piano di controllo REACH -CLP.

A tale scopo il CSC sulla base del Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP in fase di approvazione alla Conferenza Stato - Regioni, su richiesta dell'ECHA ha ridefinito i criteri dei metodi di prova da adottare a livello nazionale ed europeo per i controlli REACH - CLP e ha elaborato il compendio dei metodi di prova di riferimento e dei metodi normalizzati adottati dalla rete dei laboratori nazionali per il controllo REACH - CLP, con le relative tecniche analitiche, campi di misura e caratteristiche di rendimento rilevanti ai fini dei controlli delle restrizioni. Il documento è stato trasmesso all'ECHA FORUM WG. I lavori hanno previsto anche la valutazione e raccolta delle