

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano), con un totale di 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati con 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le Asl (tasso di rifiuto 3,1%).

La quarta raccolta si è svolta nel 2014. Hanno partecipato tutte le regioni, con un totale di 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli). I dati del 2014 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità. Infatti per il sovrappeso si è passati dal 23,2% di bambini di otto-nove anni della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014. Per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta.

In letteratura è noto che i genitori spesso tendono a sottostimare lo stato ponderale dei propri figli; ciò trova conferma anche nelle rilevazioni di OKkio alla SALUTE. Dai dati 2014, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare. Inoltre, solo 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini. I principali risultati ottenuti sono: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

Il sistema di sorveglianza attualmente prevede una raccolta biennale (in accordo alla WHO passerà ad essere triennale dal 2016) e partecipa al progetto della WHO Europeo *Childhood*

Obesity Surveillance Initiative (COSI). OKkio alla SALUTE permette di monitorare nel tempo la prevalenza di obesità nei bambini e altri aspetti importanti della loro salute, di evidenziare le disuguaglianze geografiche e sociali e di promuovere interventi di prevenzione.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014 si sono svolte le seguenti attività:

- pubblicazione dei risultati della terza raccolta dati in un Rapporto Istisan e in pubblicazioni nazionali e internazionali;
- realizzazione della quarta raccolta dati di OKkio alla SALUTE in tutte le regioni e nelle provincie autonome di Trento e Bolzano;
- diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla quarta raccolta dati
- controllo dei dati e analisi preliminari dei risultati della quarta raccolta dati;
- preparazione dei file con i dati regionali;
- partecipazione al progetto Europeo WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti e invio del file relativo alla terza raccolta dati;
- organizzazione di incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico;
- diffusione dei risultati attraverso convegni.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone se si pensa che circa 400 milioni di Europei e cinque-sei milioni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di

prevenzione previsto dalla legge n.55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (G.U.n.75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione e un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adult 150 microg/die; bambin 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale;
- evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (per es. Cina e Brasile), ma non in altri (per es. Svizzera, Marocco, USA).

Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo PNP 2014-2018, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la "riduzione dei disordini da carenza iodica".

Le strutture dell'ISS che attualmente partecipano alle attività dell'Osservatorio sono: il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS.

Resoconto attività 2014

Relativamente all'attività di monitoraggio, si è provveduto alla stesura del primo rapporto nazionale sullo stato nutrizionale iodico della popolazione italiana che ha visto la collaborazione

dei 19 Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo attivi sul territorio. I dati di monitoraggio riportati nel rapporto, pur evidenziando un miglioramento dell'assunzione di iodio a livello di popolazione rispetto al passato, hanno confermato il persistere in Italia di una carenza iodica che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati. Sempre nell'ambito dell'attività di monitoraggio, è stato completato lo studio finalizzato a verificare il grado di conoscenza e l'appropriatezza della pratica clinica, nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica, in un campione rappresentativo di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta. Lo studio ha messo in evidenza lo scarso grado di conoscenza dei medici intervistati relativamente all'esistenza del programma di iodoprofilassi in Italia, evidenziando la necessità di una profonda azione di formazione della classe medica sui temi relativi alla prevenzione dei disordini da carenza iodica. È stato, inoltre, completato lo studio finalizzato a verificare l'impatto dell'utilizzo di 5 gr di sale iodato/die sul raggiungimento del fabbisogno quotidiano di iodio, considerando che i 5 gr di sale/die rappresentano la quantità raccomandata dalla WHO per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e dell'ipertensione, che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale è di 30 mg iodio/Kg sale, e che il fabbisogno per un adulto è di 150 mg/die mentre per i bambini varia tra i 90 e i 120 mg/die in funzione dell'età. I risultati ottenuti hanno chiaramente mostrato che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale utilizzato insieme ai consumi alimentari tipici della popolazione italiana garantiscono il successo dei due programmi di prevenzione (iodoprofilassi e riduzione del consumo di sale) per i quali deve essere prevista un'azione congiunta di promozione. È continuata, inoltre, la collaborazione con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione (SIAN) delle ASL territoriali, nell'ambito del progetto CCM "OKKIO alla Ristorazione Collettiva". Il progetto, che ha visto il coinvolgimento di sei Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Sicilia, Veneto), prevede la promozione dell'uso del sale iodato nella ristorazione collettiva (mense scolastiche, aziendali, ospedaliere). Tale iniziativa si sta rivelando efficace per agire, con costi contenuti, su ampie fasce di popolazione target, quali bambini in età scolare e donne in età fertile, per i quali l'esposizione alla carenza nutrizionale di iodio anche lieve rappresenta un grave rischio. È stato infine eseguito l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI e realizzata la sesta edizione de congresso nazionale su "La iodoprofilassi in Italia".

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- fornito Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre istituzioni;

- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

Resoconto attività 2014

- Nel 2014 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XVI edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2014;
- ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze;
- il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAI) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi;
- è proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che ha permesso di organizzare una banca dati che è stata pubblicata sul sito www.iss.it/ofad. Tale aggiornamento è stato messo on line sul sito www.iss.it/ofad;
- è proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari;
- è stato attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio;
- è stato realizzato, in collaborazione con il San Camillo, il follow-up dello studio sperimentale di valutazione dei metodi per la disassuefazione del tabagismo dei giovani. I risultati sono stati pubblicati in un volume "I giovani e il fumo di tabacco";
- è stata svolta un'indagine sui nuovi consumi giovanili (14-35 anni) su un campione di 2.500 soggetti; un'indagine sulla percezione dei giovani (18-35) della pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida;
- è stata diffusa una campagna di disassuefazione dal fumo diretta ai giovani minorenni (13-17 anni) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet;
- è stata realizzata e diffusa una campagna per i giovani (18-35) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet sulla pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida;
- è partito il progetto "Diritto di giovani alla salute ad alla cittadinanza - azioni di informazione e studio delle modalità di prevenzione per i giovani cittadini e non cittadini italiani" che approfondisce le tematiche delle malattie sessualmente

trasmissibili e dei disturbi alimentari. Il progetto aggiorna e approfondisce un sito web www.chiediloqui.it con applicazioni per smartphone, chat con esperti della materia e un telefono verde per i disturbi alimentari, gestito in collaborazione con il centro DCA di Todi della ASL Umbria.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385, quindi tutti gli altri dispositivi, fatta eccezione per i diagnostici in vitro, per i quali è stata emessa un'apposita direttiva comunitaria. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell'allora Direttore del Dipartimento TES, intende razionalizzare l'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Il progetto si propone così di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto, al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo Regolamento Europeo sui DM, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di DM, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di DM con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello

internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2014

Le attività svolte nel 2014 sono state le seguenti:

- redazione di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione dell'ON ISS - sezione del dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione, con esperti interni ed esterni;
- aperta la nuova linea di prodotto (acceleratori lineari per l'oncologia) utilizzando una Commissione per la Valutazione della Sperimentazione Clinica in Adroterapia per supportare il percorso di certificazione del centro CNAO di Pavia, un importante centro, unico in Italia e con pochi esempi simili a livello internazionale, come dispositivo appartenente alla classe IIb;
- stabilizzazione dei laboratori di prova tematici che si occupano di DM.
- aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è un'epidemia globale, silenziosa, con una stima degli infetti nel mondo di circa 130-150 milioni di persone. Secondo i dati della WHO, l'infezione da HCV colpisce centinaia di milioni di persone, spesso inconsapevoli della malattia, caratterizzata da una lunga latenza prima di manifestarsi in forma cronica. L'HCV è una delle principali cause di malattia cronica del fegato ed è considerato l'ottavo *big killer* al mondo, responsabile di quasi un milione e mezzo di morti all'anno causate da complicanze quali insufficienza epatica ed epatocarcinoma (HCC).

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone affette da infezione cronica da HCV e decessi per HCC, che rappresenta la quinta causa di morte per tumore. La prevalenza d'infezione da HCV è fortemente associata all'area geografica e all'età raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del Sud.

La terapia dell'infezione cronica da HCV fino al 2011 consisteva nell'utilizzo della combinazione di interferone peghilato (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). Tale terapia ha portato ad

una risposta virologica sostenuta (SVR) in circa il 40-60% dei pazienti. La scoperta dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ha segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici semplificati (una pillola al giorno); somministrabili esclusivamente per via orale; senza interferone/ribavirina; che agiscano su tutti i genotipi virali; che siano sicuri e ben tollerati; che non inducano resistenze; efficaci anche in pazienti "difficili da trattare"; che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale; che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevi; con possibilità di eradicazione completa di HCV nel 100% dei casi.

La vera rivoluzione dei DAA di seconda generazione sarà quella di portare all'eradicazione completa dell'HCV, bloccando così la progressione della malattia verso cirrosi e HCC, riducendo di conseguenza sia la morbilità e la mortalità che i costi diretti e indiretti che queste complicanze comportano.

Tuttavia, il raggiungimento di tali obiettivi è legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, ma anche alla capacità di sviluppare percorsi di ricerca appropriati che ne valutino il loro impatto nella pratica clinica reale.

Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall'insostenibilità per l'SSN, a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbero bisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell'utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L'attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni, nel 2012 è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca nato dalla collaborazione tra l'ISS, l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali.

Tale studio, prospettico e multicentrico, ha come obiettivo quello di valutare l'impatto a lungo termine dei nuovi DAA nella storia naturale e negli outcomes dell'infezione da HCV nella pratica clinica reale. Questo contribuirà all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e all'equità nella cura anti-HCV.

Gli obiettivi specifici dello studio di coorte sono i seguenti:

- ottenere dati necessari all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica, per poter guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV;
- costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione.

Lo studio PITER-HCV è coordinato dall'ISS in collaborazione con AISF e SIMIT ed è diretto da un Comitato Esecutivo e un Comitato Scientifico, rappresentati da scienziati italiani di alto livello nazionale ed internazionale nel campo di gestione, diagnosi e terapia dei pazienti affetti da epatopatie virali. La grande forza scientifica di questo studio è rappresentata da una

rete di più di 100 Centri Clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (Rete Collaborativa dei Centri Clinici PITER). Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

Attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, si vogliono valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014, con il contributo degli esperti dei centri partners di questo progetto, sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche (eCRF) per la raccolta dei dati clinici nello studio. Sono stati preparati i manuali delle procedure previste dal protocollo dello studio e il manuale d'uso della piattaforma informatica e una serie di FAQ per facilitare i Centri Clinici nella gestione dello studio.

Prima dell'apertura ufficiale degli arruolamenti, si è proceduto con l'addestramento clinico ed informatico del personale dedicato all'attività di monitoraggio dello studio, che avverrà principalmente da remoto, e del personale della segreteria tecnico-scientifica che segue le varie attività dello studio attraverso la piattaforma informatica.

Contemporaneamente, è stato organizzato ed espletato un *Investigator Meeting* per l'addestramento dei Centri Clinici partecipanti, dedicato all'utilizzo della Piattaforma informatica per la raccolta dei dati durante le varie fasi dello studio. Tale incontro ha visto la partecipazione sia dei responsabili dei Centri che del personale impegnato nel *data entry*.

Il primo periodo di arruolamento è iniziato a Maggio 2014 e ha visto coinvolti i primi 41 Centri Clinici che avevano completato le procedure amministrative ed etiche.

La prima finestra di arruolamento ha visto il reclutamento di più di 4000 pazienti consecutivi che hanno avuto una visita clinica presso gli ambulatori di ogni struttura per l'infezione cronica da HCV. Come richiesto dal protocollo nessuno dei pazienti assumeva una terapia anti-HCV nel momento dell'arruolamento nello studio.

Alla chiusura della prima finestra di arruolamento, sono stati effettuati alcuni aggiornamenti e perfezionamenti delle eCRF di arruolamento, che hanno permesso l'inclusione di informazioni importanti (tra cui quelle relative ai trapianti ed alla fertilità della donna). Sono state inoltre implementate le CRF di terapia e di follow-up. Per i pazienti in trattamento sono state previste specifiche eCRF di terapia, al fine di raccogliere informazioni più dettagliate e ravvicinate nel tempo, oltre che facilitare la gestione e la segnalazione di eventuali eventi avversi concomitanti alla terapia anti-HCV. La seconda finestra di arruolamento è stata aperta a Dicembre 2014 ed ha visto coinvolti ulteriori 41 Centri. Il Comitato Esecutivo dello studio si è incontrato all'inizio delle due finestre di arruolamento (maggio e dicembre) per discutere sulle procedure di rinnovo dei membri del comitato esecutivo e scientifico, per le modalità di inclusione di nuovi centri partecipanti, dei primi risultati degli arruolamenti e le relative modalità di diffusione dei dati.

Progetto EUROCARE

Il Progetto EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è partito nel 1989 dall'iniziativa congiunta dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e dell'ISS, e in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumori europei. Ad oggi, il network EUROCARE conta oltre 115 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e i cosiddetti EFTA. Lo studio copre il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Gli obiettivi principali di EUROCARE sono quelli di fornire una descrizione aggiornata della sopravvivenza per tumore nei paesi Europei e monitorare nel tempo i miglioramenti prognostici legati ai continui avanzamenti diagnostici e terapeutici in oncologia. Il valore aggiunto dello studio è quello di fornire statistiche standardizzate e realmente comparabili tra paesi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le disuguaglianze esistenti tra paesi o all'interno dei paesi. Lo studio ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra paesi dell'est e paesi occidentali. I risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici in molti paesi Europei, contribuendo al disegno dei piani oncologici nazionali e, una volta implementati, alla valutazione della loro efficacia.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'UE, sullo studio delle neoplasie maligne linfoidi o mieloidi (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche. A questo scopo lo studio satellite EUROPREVAL ha avuto uno specifico finanziamento dell'UE (*DG-Research*).

Lo studio EUROCARE ha prodotto ad oggi 133 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer-reviewed* (per un elenco completo si veda <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 38). Le prime due monografie EUROCARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EUROCARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EUROCARE-3) e *European Journal of Cancer* (EUROCARE-4 e -5).

La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato presso l'ISS dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS (SIDBAE) che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati specifiche per il progetto. La banca dati EUROCARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

EUROCARE contribuisce al disegno e all'implementazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (*European Cancer Information System, ECIS*). La proposta di

costituzione dell'ECIS è scaturita dal *work package* su *Health Information*, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership Europea *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'*Institute for Health and Consumer Protection* (JRC-IHCP) uno dei sette *Joint Research Centers* con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della *European Network of Cancer Registries* (ENCR) e ha avviato una serie di iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EUROCARE. La prossima call for data Europea sarà fatta nel 2015 in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCARE, IARC, CONCORD). Il protocollo di raccolta dati sarà comune e il JRC di Ispra è incaricato di predisporre il portale dedicato all'acquisizione via web dei dati dei registri. EUROCARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi risultati dello studio EUROCARE-5. Sono state analizzate le differenze geografiche e gli andamenti temporali della sopravvivenza nel periodo 1995-2008 per: 1) i principali tumori negli adulti; 2) i tumori pediatrici; 3) i tumori del sistema emo-linfopoietico negli adulti.

A metà del 2014 sono state completate le analisi e avviata la stesura dei lavori scientifici di dettaglio che saranno pubblicati nella nuova Monografia EUROCARE-5. I risultati dello studio sono stati anche resi disponibili al pubblico e alla comunità scientifica sul sito del progetto (www.eurocare.it), dove sono interrogabili in forma aggregata (per neoplasia, sesso, età, paese europeo, distanza dalla diagnosi e periodo temporale). Nel corso del 2013 e 2014 la direzione scientifica EUROCARE ha partecipato al Gruppo di Lavoro Europeo promosso dal JRC-IHCP di Ispra su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione. Il Gruppo di lavoro ha visto la partecipazione della rete europea dei registri (ENCR) e dei principali Istituti/progetti responsabili della produzione di indicatori epidemiologici sul cancro in Europa. Obiettivo principale è stato la messa a punto del dataset minimale e delle relative procedure di controllo di qualità. Per garantire una reale validità e comparabilità delle informazioni prodotte a partire dai dati dei registri tumore di popolazione, le variabili devono essere raccolte con protocolli omogenei tra paesi e adeguati alle classificazioni cliniche correnti e alle attuali modalità di diagnosi e trattamento dei tumori. Il lavoro del Panel Europeo è esitato in un Technical Report disponibile on-line sul sito della Commissione Europea (<http://www.encreu.eu/images/docs/recommendations/workshops/Cancer%20Data%20Quality%20Checks%20Procedure%20Report%20online.pdf>).

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF),

diversificazione che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa ed in Australia. Il sottotipo C prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell'area geografica dell'Est Europa e dell'Asia Centrale. Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell'Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di più sottotipi e di forme ricombinanti. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua ad diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi e in prospettiva a scomparire. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2013 è stata del 24%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese.

Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, la WHO ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con queste attività, il Centro è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'UE e dalla WHO.

In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, i progetti con quali sono state realizzate alcune attività del programma sono i seguenti:

“Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”

Nel 2014 sono proseguite le attività del progetto, finanziato dalla società Gilead Sciences s.r.l. nell’ambito del Fellowship Program 2013. Il progetto è mirato a valutare l’eterogeneità dei ceppi di HIV e le mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni “sensibili”, anche di individui di nazionalità italiana, con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Il progetto ha permesso la raccolta di campioni biologici da 261 individui migranti in un centro clinico nel nord dell’Italia.

“Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute. Il Centro Nazionale AIDS è coinvolto in studi di monitoraggio della eterogeneità dei ceppi di HIV presente nelle popolazioni di migranti residenti in Italia e nelle popolazioni “sensibili” con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Si stima che attualmente siano presenti in Italia circa 130.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 con AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticata HIV positive sia di nazionalità straniera. Inoltre, i dati del Centro Operativo AIDS dell’ISS, aggiornati al dicembre 2010, indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento. La popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). Sono stati descritti sottotipi che sono responsabili di una diversa progressione della malattia e che mostrano una differente sensibilità ai farmaci antiretrovirali. Anche la diagnosi può essere influenzata dalla presenza di differenti sottotipi, soprattutto il monitoraggio della carica virale nei soggetti in trattamento. I diversi sottotipi possono, infine, essere portatori di mutazioni polimorfiche che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali. È, pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell’infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro paese, nella popolazione migrante ed in altre popolazioni “fragili” con comportamenti a rischio di infezione da HIV, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato. Il progetto è quindi mirato alla determinazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti sparse sul territorio nazionale e alla identificazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti.

- “Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”,

I risultati preliminari, ottenuti cumulando i dati generati finora da questo progetto con quelli da altri progetti del CNAIDS che mirano a studiare la variabilità dei ceppi di HIV in differenti popolazioni sul territorio italiano, indicano che, in un totale di 434 individui migranti HIV-positivi arruolati su tutto il territorio nazionale, circolano ceppi di HIV appartenenti a numerosi sottotipi e forme ricombinanti. In particolare, oltre il 40% dei ceppi sono stati identificati come forme ricombinanti, anche complesse. Infine molte varianti, presenti anche in individui non in terapia, presentano mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti nei campioni in studio evidenzia la continua introduzione e diffusione di nuovi sottotipi nel nostro Paese.

Questi dati indicano la necessità di intraprendere, a livello nazionale, adeguate strategie di sorveglianza della variabilità dei ceppi circolanti in selezionate popolazioni residenti sul territorio nazionale.

- “Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”.

Lo studio ha permesso l'arruolamento di 173 individui migranti da centri clinici disseminati nel Centro-Sud del territorio italiano, dei quali sono stati raccolti dati demografici, virologici, immunologici e clinici. Gli individui arruolati provenivano da molteplici aree geografiche e includevano i cinque continenti. Per 91 degli individui con carica virale di HIV rilevabile è stato possibile sequenziare le regioni del gene pol che codificano per la trascrittasi inversa e la proteasi. Le sequenze sono state utilizzate per determinare il sottotipo o la forma ricombinante infettanti, tramite la generazione di alberi filogenetici. L'analisi ha messo in evidenza un'eterogeneità ampia di sottotipi e forme ricombinanti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti:

- Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati.
- Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.
- Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario “Tswane 1”; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario “OR Thambo”; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario “Ehlanzeni”; Distretto Sanitario “Gert Sibande”; Distretto Sanitario “Nkangala”; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario “Umzinyathi”.

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

- Fornitura di equipaggiamento volto a:

- rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche;
 - favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards);
 - potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei registri ART;
 - potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.
- Mobilizzazione di risorse umane: personale medico e paramedico.
- Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, ed in particolare quattro medici e due assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'*Eastern Cape* (il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle *Health Facility* più disagiate); dieci *Data Capturers* nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).
- Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:
- qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – Nurse Initiated Management of ART)
 - aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'*Eastern Cape*). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e farmacia e il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP).

La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, e i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città' del Capo (Provincia del *Western Cape*). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council*, MCC).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del *trial* vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle

strutture, finalizzazione delle *standard operational procedures* (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il *trail* vaccinale ha avuto inizio nel Marzo 2013. La *Contract Research Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del *trial*.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, *Eastern cape* e Mpumalanga. L'intervento, implementato mediante la fornitura di equipaggiamento, era volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto, nonché al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale.

Nell'ambito della Componente 2, nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del *Medicines Control Council* (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione presso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni.

Infine, nell'ambito della Componente 3 del programma, nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003). È iniziata l'analisi dei dati per la valutazione degli obiettivi primari (sicurezza, immunogenicità) e secondari (valutazione del recupero immunologico).

Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV

Rientrano all'interno di questo Progetto Speciale, i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio.

"Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC".

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute e si è svolto in collaborazione con l'Associazione ASIS Onlus. L'obiettivo generale del progetto è stato quello di condurre uno studio mirato ad un campione della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione al fine di sperimentare la fattibilità di alcune delle indicazioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui: conduzione di indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV; implementazione di studi per il monitoraggio dei comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e, infine, implementazione di interventi di prevenzione secondo il modello formativo della *peer education*. Come previsto dal progetto, i contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso lo Strumento multimediale Open Mind© scaricabile, previa registrazione, dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli