

consultazione delle schede per l'inclusione nel Dizionario RIAP-DM di informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. Lo studio per la misura della qualità della vita in Regione Puglia è stato concluso e i risultati sono stati presentati in congressi nazionali e internazionali. È stata avviata la predisposizione dell'interoperabilità dei sistemi tra sistema informativo regionale delle SDO e monitoraggio del flusso dei consumi in Regione Lazio e regione Toscana. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione del rappresentante per la Regione Abruzzo (che, tuttavia, per motivi organizzativi non ha potuto ancora avviare la raccolta dati) e si è riunito due volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 99° Congresso nazionale SIOT e la VII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP è stato presentato in seno al gruppo di lavoro *Competent Authorities on Medical Devices* (CAMD) ed è stato invitato a partecipare a una riunione tra l'Agenzia dei farmaci e dispositivi medici spagnola e la Società spagnola dell'anca in quanto modello di riferimento per la futura organizzazione del Registro nazionale spagnolo. È stata avviata la collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR), un'iniziativa dell'FDA. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Idea, sviluppo, avvio. Primo Report" che, attualmente, costituisce l'unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare riporta la storia dei dieci anni di lavoro che hanno portato all'attuale contesto, descrive la metodologia e i protocolli, include le testimonianze delle regioni che hanno partecipato attivamente al progetto, illustra le analisi effettuate a livello nazionale sul database SDO e sui dati raccolti dal RIAP.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perché permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti *xenografts*, cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione *in vivo* della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO)

ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza ed un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 ed IRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia antitumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balbc-C57/B1);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/B1-ST2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per

lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 KO); d) topi con immunodeficit severo (SCID, nude e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari (LM) e Follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti in collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy - National Cancer Institute di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni LM, nel modello Hu-PBL-SCID. Sono stati inoltre condotti esperimenti con topi SCID ricostituiti con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di LM trattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea non trattati. L'analisi dei dati ex-vivo hanno evidenziato l'induzione di linfociti produttori Granzyme B e perforina verso il tumore.
- sulla base di evidenze sperimentali che l'espressione dell'oncomiR miR-21, aumenta in presenza di EBV in linee di MM rispetto alla linea parentale EBV negativa, si è valutato nel modello SCID il potenziale tumorigenico di cellule MM infettate con EBV rispetto alle parentali e il loro controllo con trattamenti anti-miR-21.
- analisi del cross-talk tra cellule tumorali ed immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un tumor suppressor gene e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate ed adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO).
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO).
- analisi del ruolo di IL-33 nel melanoma. Gli studi preliminari condotti hanno dimostrato che l'IL-33 svolge un'attività anti-tumorale contro il melanoma, determinando sia un rallentamento della crescita di melanomi primari trapiantati sia una diminuzione delle metastasi indotte sperimentalmente (Modello C57/B1).
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma del colon CMT-93 e MC38.
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO).
- studio sull'efficacia terapeutica della terapia antitumorale combinata di farmaci epigenetici ed IFN-I in modelli di carcinoma del colon e melanoma trapiantati in modelli singenici e xenografts (C57BL/6, Balb/c, SCID).

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite ad hoc. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

Resoconto attività 2014

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (firewall, aree "Demilitarized Zone" – DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed enterprise, sistemi antispam, intrusion detection e prevention.

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (Advanced Tissue Management), messo a disposizione dal Canadian Tumor Repository network (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense National Cancer Institute. Infine lo sviluppo di una piattaforma ad hoc che risponda ad esigenze specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato.

Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al trasferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

Nel corso dell'ultimo anno è stato sviluppato un sito web nel quale sono concentrati i servizi che sono già in uso e quelli che verranno resi disponibili nel futuro come la possibilità di effettuare un upload dei dati per la biobanca virtuale, un'infrastruttura per la formazione a distanza e una per la costruzione rapida di questionari nonché la possibilità della ricerca di campioni e delle biobanche in base ad opportuni criteri di ricerca.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumoralmente indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumoralmente grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) ed alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche ed anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali.

Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof-of-concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2014

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, è in fase di completamento uno studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina). Nel corso del 2014 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati, mentre è attualmente in corso la fase di monitoraggio post-terapia.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri risultati recenti indicano che *in vitro* gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP indotte in cellule CIN dall'*epidermal growth factor* (EGF), in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare.

Infine, in collaborazione con l'Università di Torino, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari, ottenuti con questo modello nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto “Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane” (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma “Mattoni dell'SSN”, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto “Mattone-Outcome”, coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome e è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto “Mattoni-Outcome-BYPASS”, iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic stenosis Treatment* – OBSERVANT).

Questo tipo di attività si è ulteriormente espanso ad uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (FOP) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi *stroke* criptogenetico.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a un anno dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione) e sono in corso ulteriori lavori considerando il FU a lungo termine.
- Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients; sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto.
- Sono state implementate le attività di supporto al progetto Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement, coordinato dalla Regione E. Romagna.
- Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato. Il primo lavoro prodotto è all'esame dei revisori e ulteriori due lavori sono in fase di completamento.
- Sono state espletate tutte le formalità burocratiche e organizzative necessarie all'avvio dello studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio). È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati. Hanno aderito 60 neurocardiologie italiane.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il PSN 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare, in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività".

È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-*

analysis. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un “portale web” dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2014

Si è proceduto alla valutazione degli esiti dei trapianti così come pubblicati sul sito <http://www.trapianti.salute.gov.it/> con riferimento ai seguenti ambiti di interesse:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenico.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente. Per ogni programma di trapianto l'analisi ha interessato i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- valutazione dei risultati a livello nazionale;
- confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di *Kaplan-Meier*);
- sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea della WHO, ha fissato di raggiungere, entro la fine del 2015: l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di :

- raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici ;
- garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La valutazione del PNEMoRc 2010-2015 prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l'analisi periodica dei risultati dell'attività vaccinale mediante la rilevazione epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive in questione e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia (definita come l'assenza di casi endemici per un periodo di almeno 12 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza ben funzionante), verrà effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, da misurare sia per morbillo che per rosolia:

- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti;
- tempestività delle notifiche (% di casi notificati nei tempi previsti): ≥80%;
- completezza delle notifiche (% di notifiche inviate a livello nazionale): ≥80%;
- tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato) : ≥80%;
- tasso di casi scartati (tasso di casi sospetti scartati o classificati come non casi in base ai risultati di laboratorio o perché collegati epidemiologicamente con un caso confermato di altra malattia): almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti;
- rappresentatività dei casi scartati notificati: % di regioni che riportano un tasso di non casi di almeno 2 /100.000 abitanti;

- identificazione virale (% di focolai con informazioni sul genotipo);
- identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione) : $\geq 80\%$;
- tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): $\geq 80\%$.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (RC).

Per quanto riguarda la sorveglianza integrata, al 31 dicembre 2014, tutte le Regioni e P.A. avevano richiesto l'accesso alla piattaforma web della sorveglianza; in otto Regioni l'accesso è stato richiesto anche per le ASL. È stata svolta una intensa attività di controllo della qualità e della completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. È stato preparato mensilmente il file per l'invio dei dati sul morbillo a Tessy. Inoltre, i dati sono stati utilizzati per il calcolo dei LEA e per la compilazione dello "Status Report" richiesto dalla WHO per la verifica dell'eliminazione. Infine è stato creato il bollettino mensile "Morbillo e Rosolia News" (10 numeri pubblicati nel 2014).

Nel 2014, sono stati segnalati 1.674 casi di morbillo (incidenza 2,8 casi/100.000 abitanti), di cui 312 (18,6%) casi possibili, 394 (23,6%) casi probabili e 968 (57,8%) casi confermati. Il maggior numero dei casi è stato segnalato da sei regioni (Piemonte, Emilia-Romagna, Liguria, Lazio, Lombardia e Sardegna) che insieme hanno segnalato l'80,8% dei casi. L'incidenza più elevata è stata osservata in Liguria (12,4/100.000 abitanti), seguita da Piemonte (11,9/100.000), Sardegna (6,0/100.000) e Emilia-Romagna (4,6/100.000). L'età mediana dei casi è stata 23 anni (range: 0 – 74 anni) e il 50,8% dei casi si è verificato in persone di sesso femminile. L'incidenza maggiore è stata osservata nei bambini < 5 anni (n=215; 7,9/100.000 abitanti), seguite dalle fasce di età 15-39 anni (n=968 casi; 5,6/100.000) e 0-14 anni (n= 511; 5,2/100.000). Lo stato vaccinale era noto nel 93,5% dei casi; di questi, il 90,6% era non vaccinato, il 7,4% aveva effettuato 1 dose, l'1% aveva effettuato 2 dosi e l'1% non ricordava il numero di dosi. Il 29,4% dei casi (n=492) è stato ricoverato e il 26,0% (n=435) ha riportato almeno una complicanza. La diarrea è stata la complicanza più frequentemente segnalata (n=211). Inoltre, sono stati riportati 83 casi di polmonite, 76 di cheratoconguntivite, 60 di epatite, 41 di insufficienza respiratoria e 17 casi di trombocitopenia.

Per quanto riguarda la rosolia, nel 2014 sono stati segnalati 27 casi (9 confermati, 5 probabili, 13 possibili).

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, nel 2014 sono stati segnalati un caso confermato di rosolia in gravidanza in una donna italiana non vaccinata con due precedenti gravidanze, e un caso confermato asintomatico di RC. È stata avviata un'analisi dei casi di rosolia in gravidanza e RC notificati al sistema di sorveglianza dal 2005 al 2013 ed è stato predisposto un protocollo per la valutazione del sistema di sorveglianza, attraverso l'analisi delle SDO. Infine, è stato creato il bollettino "Rosolia in gravidanza e congenita News" pubblicato semestralmente (1° numero - settembre 2014).

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione Istituzionale

Il progetto risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANCO) circa lo sviluppo di un approccio innovativo alla valutazione del rischio degli Interferenti Endocrini (IE), uno dei settori di punta per l'avanzamento e l'aggiornamento della valutazione del rischio tossicologico.

In particolare, a livello OECD è prioritario individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA è prioritario elaborare criteri per l'identificazione di IE e applicare tali criteri alle sostanze prioritarie, nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, quali l'effetto *cocktail* di esposizioni combinate.

A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (<http://www.iss.it/inte>). Il documento individua priorità ed obiettivi per una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La capacità di contaminazione delle filiere alimentari è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, ed il fatto che diversi gruppi di pesticidi e di sostanze utilizzate come additivi in alimenti o mangimi o materiali a contatto con alimenti possono essere considerati IE. Pertanto, la prevenzione della esposizione alimentare, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari ed ambientali ed iniziative legislative.

Obiettivi

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, ha indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;

- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico nonché, soprattutto, di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 l'attività si è incentrata sullo sviluppo di circuiti virtuosi per una migliore analisi del rischio degli IE.

- OECD: discussione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell'Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo;
- ECHA/REACH/Commissione Europea: l'ISS coordina due progetti LIFE in risposta ai problemi posti dall'analisi del rischio degli IE: LIFE EDESIA (2013-16, www.iss.it/life) per la sostituzione di IE largamente presenti in prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia *in silico/in vitro* in collaborazione con l'IRCCS Mario Negri e l'Università di Napoli; LIFE PERSUADED (2014-17, www.iss.it/lifp) sullo sviluppo di biomarcatori di esposizione e di effetto per ftalati e bisfenoli, incentrato sulla salute materno-infantile ed in collaborazione con CNR-Pisa e Ospedale Pediatrico Bambin Gesù; inoltre a livello di comunicazione del rischio è stato tradotto in inglese e disseminato a livello internazionale il Decalogo per il cittadino sugli IE elaborato da ISS e Ministero Ambiente <http://www.iss.it/inte/index.php?lang=2&id=289&tipo=29>;
- EFSA Il Panel Pesticidi (*Plant protection products and their residues*, PPR) ha prodotto una linea guida per lo sviluppo di modelli per la valutazione del rischio integrata a livello di ecosistemi, ivi incluse le catene alimentari: il documento è stato accolto con molto favore ed una pubblicazione scientifica sull'argomento è prevista per il 2015.

L'attività di ricerca si è incentrata sul sostegno all'analisi del rischio. La valutazione dei risultati del progetto di biomonitoraggio degli IE PREVIENI (www.iss.it/prvn) ha portato ad identificare l'esposizione al bisfenolo A come un possibile problema per la fertilità femminile; sono stati messi a punto metodologie per lo studio delle attività endocrine negli alimenti e per la caratterizzazione dell'attività pro- e anti-androgena di sostanze naturali a possibile uso nutraceutico in collaborazione con l'Università di Messina e con l'Accademia delle Scienze bulgara; infine sono stati pubblicati i primi risultati delle collaborazioni instaurate con gruppi di ricerca delle università africane (Algeria, Camerun, Nigeria, Egitto), in particolare sulle interazioni contaminanti-sostanze naturali e sulla diffusione dei prodotti a base di bisfenolo A nelle comunità urbane.

*Istituto Superiore di Sanità***IL COMMISSARIO**Disposizione Commissariale n. *46*/2015/COMM**IL COMMISSARIO**

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 10 luglio 2014, registrato all'ufficio centrale di bilancio del Ministero della Salute il 15 luglio 2014, con il quale è stata disposto il commissariamento dell'Istituto Superiore di Sanità ex art. 15, comma 1 bis, D.L. n. 98/2011 e contestualmente dichiarata la decadenza degli organi dell'Istituto, ad eccezione del Collegio dei revisori dei conti;

Visto in particolare, l'art. 2 del citato Decreto che nomina il Prof. Gualtiero Ricciardi commissario straordinario dell'Istituto Superiore di Sanità, assegnando allo stesso i poteri già intestati agli organi di amministrazione dell'Ente, dovendo il medesimo Commissario garantire anche la continuità dell'attività di valutazione e programmazione dei progetti in essere alla data di commissariamento dell'Ente;

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 21 gennaio 2015 con il quale l'incarico di commissario dell'Istituto Superiore di Sanità, conferito al Prof. Gualtiero Ricciardi, con il suddetto decreto del 10 luglio 2014, è prorogato di ulteriori sei mesi;

Visto l'art. 97 della Costituzione, come interpretato dalla giurisprudenza costituzionale, con particolare riferimento alla continuità dell'azione amministrativa quale corollario del principio costituzionale di buon andamento della Pubblica Amministrazione;

Visto il decreto legislativo 28 giugno 2012 n. 106, recante la riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute a norma dell'art. 2 della legge 4.11.2010 n. 183;

Visto il decreto 24 ottobre 2014 del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, concernente l'approvazione dello Statuto dell'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'art. 2 del D.Lgs 28.6.2012, n. 106;

Visto il Decreto Presidenziale 24 gennaio 2003, concernente il "Regolamento della disciplina amministrativo contabile dell'Istituto Superiore di Sanità";

Visto il Decreto del Presidente della Repubblica 27 febbraio 2003, n. 97, relativo al "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli Enti pubblici di cui alla legge 20 marzo 1975, n. 70";

Visto il rendiconto generale per l'anno finanziario 2014 trasmesso dal Direttore Generale in data 27 aprile 2015 n. 694 riepilogativo delle risultanze della gestione finanziaria ed economica per il predetto esercizio finanziario, così articolato:

Gestione finanziaria 2014:

In fase di redazione del bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2015, approvato con propria disposizione del 19 dicembre 2014, è stato utilizzato (quale avanzo di amministrazione presunto al 31 dicembre 2014) l'importo di € 39.662.313,41 interamente vincolato, in quanto proveniente da progetti e agli stessi obbligatoriamente riassegnato.

Pertanto, poiché l'avanzo di amministrazione al 31 dicembre 2014 risulta pari ad € 46.542.852,24, si rappresenta che la quota non utilizzata ammonta ad € 6.880.538,83 di cui € 4.884.259,33 vincolati nella riassegnazione.

Dalla rappresentazione dei dati sopra indicati, emergono elementi di significativa rilevanza:

Quanto alla situazione amministrativa, per la prima volta, a far data dal 2011, non si rilevano riduzioni nel corso dell'esercizio sulla consistenza della cassa; la stessa infatti, pari a € 41.912.297,86 all'1.1.2014, risulta al 31 dicembre 2014 pari a € 41.418.172,16 (con una riduzione rispetto al 31 dicembre 2013 solo dell'1,18%), dato ben diverso da quello registrato in passato. Così come raccomandato dalla Corte dei Conti nella relazione sul controllo della gestione, inoltre, si rileva come la consistenza dei residui (sia attivi che passivi) risulti significativamente ridotta.

Altro dato rappresentativo di un andamento "virtuoso" della spesa, riguarda il diverso andamento gestionale che, per la prima volta a far data dal 2011, ha determinato una maggiore consistenza della cassa (€ 41.418.172,16) rispetto alla consistenza totale dei residui passivi (€ 37.703.297,57).

La tendenza negativa registrata nell'ultimo triennio (il bilancio negli anni 2011 – 2013 ha sempre chiuso con una situazione di disavanzo) è stata invertita con un avanzo di competenza pari a € 9.627.264,37. Tale dato è stato determinato sia dai significativi incrementi d'entrata derivanti da attività progettuali, che da una più incisiva gestione della stessa, svolta nel rispetto del già ricordato principio di competenza finanziaria. L'avanzo di amministrazione risulta, pertanto, significativamente incrementato di circa quattordici milioni di euro rispetto all'andamento rilevato in sede di rendiconto 2013.

Le risultanze dell'analisi dei dati di cui sopra, sottolineano l'andamento positivo della gestione, nonostante la costante contrazione dei trasferimenti disposti dal Ministero vigilante per il funzionamento dell'Ente.

Anche per l'esercizio finanziario 2014, infatti, è stata operata un'ulteriore riduzione del finanziamento "strutturale"; la l. n. 89 del 2014 (di conversione del D.L. n. 66 del 2014), nel prevedere misure urgenti per la competitività e la giustizia sociale, ha disposto – sullo stanziamento inerente il funzionamento dell'Istituto (iscritto sullo stato di previsione della spesa del Ministero della Salute) - un accantonamento di € 1.738.035,00.

* * *

Quanto alle Entrate di competenza, (Titolo I) nell'anno 2014 (escluse le partite di giro pari ad € 118.191.124,95), il totale delle entrate accertate è pari ad € 163.344.005,28; di queste sono state riscosse € 143.257.784,17. A tali entrate va aggiunta l'ulteriore quota riferita all'avanzo di amministrazione dell'Esercizio Finanziario 2013 (€ 32.616.452).

Nell'ambito delle entrate correnti relative all'anno 2014, il trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Ente è stato pari a € 101.236.255,00 (così come indicato dalla Legge di stabilità, L. n. 147/2013 e dalla Legge di bilancio, L. n. 148/2013).

Con la L. 66/2014 – come già evidenziato - è stato operato, per l'esercizio 2014, un accantonamento pari a € 1.738.035,00 sullo stanziamento del Ministero della Salute previsto per il per il funzionamento dell'Istituto.

Lo stanziamento di tale capitolo, però, comprende anche il finanziamento per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti e del Centro Nazionale Sangue, per cui si è dovuta operare una conseguente riduzione sullo stanziamento per gli stessi.

Il finanziamento è risultato, infatti, pari ad € 1.803.178,51 (per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti) e a € 1.765.093,27 (per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue).

La restante quota, pari ad € 6.949.693,22, è stata iscritta sullo stanziamento del capitolo dedicato alle entrate per il funzionamento dell'Istituto.

In merito al Centro Nazionale Trapianti:

sullo stanziamento del relativo capitolo di entrata è stato iscritto l'importo di € 3.974.021,16 (determinato sulla base della riduzione sopra menzionata).

Il finanziamento previsto per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti, risulta pari ad € 4.553.824,00, così distribuito:

- € 433.824,00 (in conformità di quanto previsto dalla legge 1/4/99, n. 91, articolo 8);
- € 2.120.000,00 (ai sensi della legge n. 138 del 26/05/2004 recante interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica);