**ATTI PARLAMENTARI**

**XVII LEGISLATURA**

# CAMERA DEI DEPUTATI

**Doc. XV**
**n. 319**

# RELAZIONE DELLA CORTE DEI CONTI

## AL PARLAMENTO

**sulla gestione finanziaria degli Enti sottoposti a controllo in applicazione della legge 21 marzo 1958, n. 259**

## ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

**(Esercizi 2013 e 2014)**

**Trasmesso alla Presidenza il 9 ottobre 2015**

TIPOGRAFIA DEL SENATO

PAGINA BIANCA

# INDICE

Determinazione della Corte dei conti n. 97/2015 del 6 ottobre 2015 . . . . . *Pag.* 5

Relazione sul risultato del controllo eseguito sulla gestione finanziaria dell'Istituto superiore di sanità (I.S.S.) per gli esercizi 2013 e 2014 . . . . . » 9

DOCUMENTI ALLEGATI:

*Esercizio 2013*

Relazione del Presidente . . . . . » 59

Relazione del Collegio dei revisori . . . . . » 327

Bilancio consuntivo . . . . . » 345

*Esercizio 2014*

Relazione del Presidente . . . . . » 505

Relazione del Collegio dei revisori . . . . . » 775

Bilancio consuntivo . . . . . » 779

PAGINA BIANCA

# Determinazione e relazione sul risultato del controllo eseguito sulla gestione finanziaria dell'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS) per gli esercizi 2013 e 2014

*Relatore: Consigliere Carlo Alberto Manfredi Selvaggi*

*Ha collaborato per l'istruttoria e l'elaborazione dei dati la Dott.ssa Daniela Radaelli*

PAGINA BIANCA

**Determinazione n. 97/2015**

# LA CORTE DEI CONTI

## IN SEZIONE DEL CONTROLLO SUGLI ENTI

nell'adunanza del 6 ottobre 2015;

visto il testo unico delle leggi sulla Corte dei conti approvato con regio decreto 12 luglio 1934, n. 1214;

vista la legge 21 marzo 1958, n. 259;

visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 6 giugno 2001 con il quale l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato sottoposto al controllo della Corte dei conti, ai sensi degli articoli 2 e 3 della predetta legge n. 259 del 1958;

vista la propria determinazione n. 79 del 2001 con la quale questa Sezione ha disciplinato, nei confronti dell'ente, le modalità di esecuzione degli adempimenti prescritti dalla medesima legge;

visti i conti consuntivi dell'ente suddetto, relativi agli esercizi finanziari 2013-2014, nonché le annesse relazioni del presidente e del collegio dei revisori, trasmessi alla Corte in adempimento dell'articolo 4 della citata legge n. 259 del 1958;

esaminati gli atti;

udito il relatore, Consigliere Carlo Alberto Manfredi Selvaggi e, sulla sua proposta, discussa e deliberata la relazione con la quale la Corte, in base agli atti ed agli elementi acquisiti, riferisce alle Presidenze delle due Camere del Parlamento il risultato del controllo eseguito sulla gestione finanziaria dell'Istituto Superiore di Sanità per gli esercizi 2013-2014;

considerato che dall'analisi dei consuntivi e della documentazione acquisita della società è emerso che:

– a seguito della situazione di disavanzo di competenza verificatasi negli esercizi finanziari 2011 e 2012 e confermata anche nell'esercizio finanziario 2013, con provvedimento del 10 luglio 2014 (decreto ministeriale n. 986 del 10 luglio 2014), il Ministro della salute, di concerto con quello dell'economia e delle finanze, ha disposto il commissariamento dell'Istituto ai sensi dell'articolo 15, comma 1-*bis* del decreto-legge n. 98 del 2011, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 111 del 2011;

– nel 2013 permane una situazione di disavanzo finanziario per euro 2.759.810, recuperato comunque nell'esercizio 2014 che ha chiuso con un avanzo di 9.627.265 euro: permane per entrambi gli esercizi la necessità di ridurre la mole dei residui, in particolare passivi, seppure in progressivo decremento di circa il 58 per cento nel 2014 (37,7 milioni di euro)

rispetto all'esercizio precedente (59,8 milioni di euro nel 2013 e 82,5 milioni di euro nel 2012);

– il conto economico, che nel 2012 registrava un utile di euro 45.990, chiude nel biennio in esame, con una perdita d'esercizio rispettivamente nel 2013 e nel 2014 di 3.798 mila euro e 3.954 mila euro a causa principalmente della diminuzione dei ricavi derivanti dai trasferimenti a copertura di spese correnti (passati dai 110 milioni del 2012 ai 105,9 del 2013 e ai 104,2 del 2014) e del significativo decremento della voce «variazioni delle rimanenze di lavori in corso di esecuzione» legata all'attività convenzionale dell'ente;

– il patrimonio netto si è ridotto, per entrambi gli anni rispetto ai precedenti esercizi, a causa del combinato effetto del negativo risultato economico di esercizio e della diminuzione dei contributi in conto capitale conseguente alla sterilizzazione degli ammortamenti. Nel 2013 è pari a 73,6 milioni (78,4 milioni di euro nel 2012) e nel 2014 è pari a 68,6 milioni di euro con una diminuzione di 4,9 milioni di euro;

– l'ente è attualmente interessato dalla nuova disciplina relativa al riordino degli enti vigilati dal Ministero della salute prevista dal decreto legislativo del 28 giugno 2012, n. 106, entrato in vigore il 7 agosto 2012, con la dichiarata funzione di rafforzarne l'autonomia e la posizione ordinamentale. Ai sensi di tale normativa, fra l'altro, è stato approvato lo Statuto dell'Istituto Superiore di sanità, con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, in data 24 ottobre 2014;

ritenuto che, assolto così ogni prescritto incombente, possa, a norma dell'articolo 7 della citata legge n. 259 del 1958, darsi corso alla comunicazione alle dette Presidenze, oltre che dei conti consuntivi – corredati delle relazioni degli organi amministrativi e di revisione – della relazione come innanzi deliberata, che alla presente si unisce perché ne faccia parte integrante.

P. Q. M.

comunica, a norma dell'articolo 7 della legge n. 259 del 1958, alle Presidenze delle due Camere del Parlamento, insieme con i conti consuntivi per gli esercizi 2013-2014 – corredati delle relazioni degli organi amministrativi e di revisione – dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'unita relazione con la quale la Corte riferisce il risultato del controllo eseguito sulla gestione finanziaria dell'ente stesso.

L'ESTENSORE
*f.to* Carlo Alberto Manfredi Selvaggi

IL PRESIDENTE
*f.to* Luigi Gallucci

# *RELAZIONE* SUL RISULTATO DEL CONTROLLO ESEGUITO SULLA GESTIONE FINANZIARIA DELL'*ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)* PER GLI ESERCIZI 2013 E 2014

## SOMMARIO

PREMESSA. – 1. Il quadro normativo di riferimento. – 2. Gli organi ed i compensi. - *2.1* Il Direttore generale. – 3. L'assetto strutturale. – 4. Le risorse umane. - *4.1.* Consistenza e costi del personale. - *4.2.* Formazione e produttività del personale. – 5. Consulenze, collaborazioni ed incarichi di studio. – 6. Il processo di informatizzazione. – 7. Profili di attività istituzionale. – 8. Programmazione e verifica dei risultati. - *8.1.* Programmazione ed esercizio dei poteri ministeriali di vigilanza, controllo ed indirizzo. - *8.2.* I controlli interni. - *8.3.* Azioni per il riequilibrio della gestione. – 9. I risultati contabili della gestione. - *9.1.* La gestione del bilancio e riordinamento contabile. - *9.2.* Il rendiconto finanziario. - *9.3.* La situazione amministrativa. - *9.4.* Lo stato patrimoniale. - *9.5.* Il conto economico. – CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

## INDICE DELLE TABELLE

**Tabella 1 - Consistenza numerica del personale a tempo indeterminato (al 31 dicembre)**

**Tabella 2 - Consistenza del personale a tempo determinato (al 31 dicembre)**

**Tabella 3 - Costo complessivo del personale**

**Tabella 4 - Incarichi e consulenze 2013-2014**

**Tabella 5 - Rendiconto finanziario**

**Tabella 6 - Indice di dipendenza finanziaria.**

**Tabella 7 - Situazione amministrativa**

**Tabella 8 -Stato patrimoniale**

**Tabella 9 - Conto economico**

# PREMESSA

La Corte riferisce al Parlamento, in attuazione dell'art. 7 della legge 21 marzo 1958, n. 259, sul risultato del controllo eseguito sulla gestione finanziaria dell'Istituto Superiore di Sanità (I.S.S.) per gli esercizi 2013-2014 e sulle successive vicende di maggior rilievo, fino a data corrente.

L'Istituto è stato sottoposto al controllo della Corte dei conti, ai sensi degli artt. 2 e 3 della predetta legge n. 259 del 1958, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 6 giugno 2001, e le modalità di svolgimento del controllo sono state disciplinate con determinazione n. 79 del 2001.

L'ultima relazione presentata, approvata da questa Corte con determinazione n. 86/2013, riguardante gli esercizi 2011-2012, è inserita nella raccolta dei documenti parlamentari della XVII legislatura, doc. XV, n. 70.

## 1. Il quadro normativo di riferimento

**E' utile ricordare che l'Istituto Superiore di Sanità, istituito con r.d. 11 gennaio 1934, n. 27, è stato riformato dall'art. 9 del d.lgs. 29 ottobre 1999, n 419, che ne ha decretato l'autonoma soggettività e lo ha posto sotto la vigilanza del Ministero della salute.**

**Tale processo di riordino si è perfezionato con il regolamento di organizzazione, adottato con d.p.r. 20 gennaio 2001, n. 70, con cui sono state disciplinate struttura e funzioni dell'Istituto e ne è stata riconosciuta la natura di ente pubblico non economico, dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile e di autonomo potere regolamentare.**

**Con d.lgs. 28 giugno 2012 n. 106, entrato in vigore il 7 agosto 2012, è stato disposto il riordino degli Enti vigilati dal Ministero della salute, tra cui anche l'Istituto Superiore di Sanità; tale decreto, con la dichiarata funzione di rafforzare l'autonomia e la posizione ordinamentale dell'Istituto, prevede una disciplina di dettaglio che specifichi, in maniera più puntuale, i compiti istituzionali dell'ISS e la sua organizzazione.**

**L'Istituto in base alla nuova normativa disciplina le proprie funzioni attraverso lo statuto e propri regolamenti.**

**A decorrere dalla data di entrata in vigore dello statuto e dei regolamenti di cui agli articoli 2 e 3 del d.lgs. 28 giugno 2012 n. 106, sono abrogati: la legge 7 agosto 1973, n. 519; il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754; il decreto del Presidente della Repubblica 20 gennaio 2001, n. 70, ad eccezione dell'articolo 1.**

**Fino alla data di entrata in vigore dello statuto e dei regolamenti di cui agli articoli 2 e 3, sopravvivono le precedenti norme sul funzionamento e sull'organizzazione dell'Istituto superiore di sanità, nei limiti della loro compatibilità con le disposizioni del nuovo decreto legislativo.**

**Con deliberazione n. 1, allegata al verbale n. 116 della seduta del consiglio di amministrazione del 23 ottobre 2013 è stato elaborato lo Statuto ai sensi dell'art. 2 del d.lgs. n. 106/2012, approvato poi con la disposizione commissariale n. 3 del 5 agosto 2014. Lo Statuto è stato trasmesso per il seguito di competenza al Ministero vigilante che lo ha approvato con decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, in data 24 ottobre 2014 (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale in data 18 novembre 2014).**

**Lo statuto ha abrogato parzialmente la normativa relativa all'ente mantenendo, tuttavia, in vigore i regolamenti in essere, al fine di consentire l'ordinaria attività.**

**È di rilievo notare che nel corso dell'esercizio 2014 - a seguito della situazione di disavanzo di competenza verificatasi negli esercizi finanziari 2011 e 2012 (rilevata anche nella precedente relazione di questa Corte) e confermata anche nell'esercizio finanziario 2013 - con provvedimento del**

10 luglio 2014 (d.m. n. 986 del 10 luglio 2014), il Ministro della salute, di concerto con quello dell'economia e delle finanze, ha disposto il commissariamento dell'Istituto ai sensi dell'art 15 del d.l. n. 98/2011, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 111/2011. Tale norma al comma 1-bis, prevede che "... nei casi in cui il bilancio di un ente sottoposto alla vigilanza dello Stato (....) presenti una situazione di disavanzo di competenza per due esercizi consecutivi, i relativi organi, ad eccezione del collegio dei revisori dei conti o sindacale, decadono ed è nominato un commissario".

Contestualmente, è stata dichiarata la decadenza degli organi dell'Istituto al momento in carica, ad eccezione del collegio dei revisori dei conti. Sempre con tale provvedimento si è, inoltre, nominato il commissario straordinario assegnando allo stesso i poteri demandati dal previgente ordinamento agli organi di amministrazione dell'ente.

Con d.m. del 21/01/2015 è stata disposta la proroga dell'incarico del commissario straordinario per ulteriori sei mesi fino all'8 luglio 2015. Alla scadenza ha fatto seguito la nomina del presidente dell'Istituto come si dirà più avanti.

La Corte ha già diffusamente trattato, nei precedenti referti, di quelli che sono i compiti istituzionali dell'ISS, del progressivo ampliamento degli stessi per effetto dei quali l'Istituto si connota, pur nella sua qualità di ente di diritto pubblico, quale organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale del quale il Ministero della salute, le regioni, le aziende sanitarie locali e le aziende ospedaliere si avvalgono nell'esercizio delle attribuzioni conferite dalla normativa vigente. L'ISS esercita, nelle materie di competenza dell'area sanitaria del Ministero della salute, funzioni e compiti tecnico-scientifici e di coordinamento tecnico; in particolare, svolge funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica.

Per completezza può aggiungersi che nel biennio 2013-2014 sono intervenuti taluni provvedimenti di rilievo per l'organizzazione dell'ente, che qui di seguito si riportano:

- la legge 7 agosto 2012 n. 135 (di conversione del d.l. 6 luglio 2012 n. 95) che, nel porre disposizioni urgenti di revisione della spesa pubblica, si applica a tutte le amministrazioni pubbliche di cui all'art.1, comma 2, del d.lgs. n. 165/2001, quindi anche all'Istituto Superiore di Sanità. Di sicuro rilievo, tra queste, appare la riduzione, disposta dall'art. 2, comma 1 lett. b, in misura non inferiore al 10 per cento, della dotazione organica del personale non dirigenziale, esclusi i ricercatori ed i tecnologi. Altra riduzione, disposta dall'art. 14 della norma sopra citata, è quella relativa alle spese per il personale; tale norma pone limiti alle nuove assunzioni, prevedendo che le stesse non superino il 20% delle unità cessate (cosiddetto turn-over) fino al 2014;

**Per l'esercizio finanziario 2013 inoltre è stata disposta, sullo stanziamento del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS", nell'ambito dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute, la riduzione di euro 5.214.107,00.**

- **il d.l. del 7 maggio 2012 n. 52 convertito in legge 6 luglio 2012 n. 94, che ha apportato sostanziali innovazioni alla contrattualistica pubblica, imponendo alla pubblica amministrazione specifici vincoli al fine di ridurre la spesa, tra cui – ai fini che qui interessano - si può citare l'obbligo di ricorrere al mercato elettronico per gli acquisti di beni e servizi di importo inferiore alla soglia comunitaria, pena la nullità del contratto;**
- **nel corso dell'anno 2013, considerato che il decreto sviluppo bis, d.l. n. 79/2012 convertito in l. n. 221/2012, tra l'altro, ha modificato l'art. 11, comma 13, del d.lgs. n. 163/2006 relativo alla stipula dei contratti, è stato modificato l'art. 55 del decreto 24 gennaio 2003, contenente il "Regolamento concernente la disciplina amministrativo-contabile dell'ISS". In particolare il c. 2 prevede che "Il contratto è stipulato, a pena di nullità, con atto pubblico notarile informatico, ovvero, in modalità elettronica secondo le norme vigenti per ciascuna stazione appaltante, in forma pubblico amministrativa a cura dell'Ufficiale rogante dell'amministrazione aggiudicatrice o mediante scrittura privata". Tale norma ha avuto decorrenza dal 1 gennaio 2013;**
- **nel 2013 è stato adottato il *Piano della Performance* e il *Programma triennale per la Trasparenza e l'Integrità* relativamente agli anni 2013-2015;**
- **nel corso del 2014, a seguito del parere favorevole espresso dall'Autorità Nazionale Anticorruzione con delibera n. 96/2014 del 18/06/2014, è stato nominato l'Organismo Indipendente di Valutazione (OIV) dell'Istituto; lo stesso è stato insediato dal commissario straordinario in data 10 settembre 2014 concludendosi, così, un percorso iniziato nel giugno del 2013. Quale primo adempimento, l'OIV ha provveduto all'esame per la necessaria validazione della relazione della Performance dell'Istituto (relativa all'anno 2013);**
- **in conformità con quanto disposto dalla l. n. 190/2012 (Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità della pubblica amministrazione), l'Istituto si è dotato di un Piano di prevenzione della corruzione, che è stato adottato dal consiglio di amministrazione dell'ente, nella seduta dell'11 febbraio 2014.**

**In una prima stesura, il Piano medesimo ha fatto riferimento alla individuazione delle aree potenzialmente a rischio di corruzione presso gli uffici amministrativi in cui si articola l'ente.**

**E' stato successivamente adottato, con disposizione commissariale n. 31 del 18/12/2014, un aggiornamento del Piano *de quo* estendendo le operazioni di mappatura delle aree a maggior rischio di corruzione alle Strutture scientifiche in cui l'Ente si articola, procedendo alle riepilogazione degli**

indici di rischio delle attività di ricerca, controllo, e consultive istituzionalmente demandate all'Istituto Superiore di Sanità.

Per quanto riguarda gli obblighi in materia di trasparenza, così come individuati dal d.lgs. n. 33/2013, l'ente ha proceduto all'adeguamento del proprio sito istituzionale alle prescrizioni dettate dall'allegato "A", rispettandone le relative indicazioni.

Gli adempimenti in tema di trasparenza, oltre al necessario ed ineludibile adeguamento del sito istituzionale dell'Ente, hanno visto il consiglio di amministrazione dell'ente adottare nella seduta del 1° febbraio 2014 l'aggiornamento del Piano triennale per la Trasparenza ed integrità, nel quale sono riportate le principali innovazioni introdotte in tema di trasparenza.

## 2. Gli organi ed i compensi

L'Istituto Superiore di Sanità è stato oggetto, nel corso degli ultimi anni, di un processo di riorganizzazione che si è concluso nel 2012 con il d.lgs. n. 106 "Riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della salute a norma dell'art. 2 della l. 4 novembre 2010, n. 183", come sopra accennato. Il d.lgs. n. 106/2012 si pone pertanto quale norma di riferimento per l'Istituto sia per quanto attiene ai meccanismi di nomina e sostituzione dei componenti degli organi collegiali che per quanto attiene alla rideterminazione della durata in carica e della loro consistenza numerica e modifica l'originario d.p.r. n. 70 del 20 gennaio 2001 concernente l'organizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità, (che era già stato parzialmente modificato dal d.p.r. 19 gennaio 2011 n. 14, Regolamento recante modifiche al decreto del Presidente della Repubblica 20 gennaio 2001, n. 70).

Ssecondo quanto disposto dall'art. 4 del D.lgs. n. 106/12 e dal nuovo Statuto approvato nel 2014 gli organi dell'Ente sono: il presidente; il consiglio di amministrazione; il comitato scientifico e il collegio dei revisori, con una rilevante differenza rispetto a quanto previsto dalla previgente normativa (d.p.r. n. 70/2001) che includeva tra gli organi anche il direttore generale.

Il presidente in carica nel biennio di riferimento, ai sensi dell'art. 7 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106, è stato nominato su proposta del Ministro della salute, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 25 marzo 2013 per una durata di quattro anni (mentre ex art.5 d.p.r. n. 70/2001 era di 5 anni). Con l'insediamento del Commissario, avvenuto in data 10 luglio 2014, tale organo è decaduto. Successivamente, scaduto l'8 luglio 2015 l'incarico di Commissario straordinario, si è proceduto alla nomina del presidente, ai sensi dell'art 4 del d.lgs. 106/2012 con d.p.c.m. 7 agosto 2015 per la durata di quattro anni.

**In attuazione della normativa succedutasi nel tempo e da ultimo con l'emanazione del d.l. 31.5.2010, n. 78[1] convertito con legge 30.7.2010, n. 122, i compensi e le indennità degli organi di indirizzo, direzione e controllo sono stati ridotti per cui, per il 2011/2012, il presidente ha percepito un compenso di 153.830,67 euro. Negli anni in esame il presidente ha percepito lo stesso compenso.**
**Il consiglio di amministrazione, ai sensi del d.lgs. 106/2012, dura in carica cinque anni e si compone di cinque membri, compreso il presidente (rispetto agli otto, più il presidente, previsti in precedenza), di cui uno designato dal Ministro della salute, due designati dalla Conferenza Unificata Stato-Regioni ed autonomie locali ed uno designato dal Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca.**
**L'attuale consiglio è stato nominato con d.m. Ministero salute del 28 marzo 2013, ed è decaduto nel luglio 2014 con l'insediamento del Commissario.**
**Ai singoli componenti del consiglio di amministrazione è corrisposto un compenso annuo lordo fissato, con il predetto decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, in data 28 aprile 2003, in euro 31.289,23; il gettone di presenza è stato determinato nella misura lorda di euro 103,29. In base alla norme di contenimento delle spese e da ultimo del d.l. 78/2010, ogni componente ha percepito per il biennio in esame un compenso di 25.344,28 euro ed un gettone di presenza di 83,68 euro che è invariato rispetto agli anni precedenti (2011/2012).**

**Il comitato scientifico, in base alla nuova disciplina, è stato nominato con decreto del Ministero salute del 28 marzo 2013, con una durata di quattro anni (mentre ex art. 9 d.p.r. n. 70/2001 la durata era triennale).**
**E' composto dal presidente e da dieci esperti (rispetto ai 19 previsti dal più volte citato d.p.r. n. 70/2001) di cui due individuati in maniera innovativa rispetto al passato in quanto eletti direttamente dagli stessi ricercatori dell'Istituto; due designati dal Ministro della salute; uno designato dal Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca; uno designato dal Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare; uno designato dal Ministro dello sviluppo economico; uno designato dal Ministro degli affari esteri; due designati dalla Conferenza unificata di cui art. 8 d.lgs. n. 281 del 1997.**
**Il compenso per i componenti del comitato scientifico, determinato con decreto interministeriale del 15 ottobre 2003 nella misura di euro 4.648,11 annui lordi e di euro 162,72 lordi come gettone di presenza per giornata di seduta, è stato successivamente rideterminato, a seguito del d.l. n. 78/2010,**

[1] Il d.l n. 78/2010, convertito nella legge 30 luglio 2010 n. 122 recante "misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica" stabilisce all'art. 6 comma 3 che a decorrere dal 1° gennaio 2011 i compensi, i gettoni, le retribuzioni o altre utilità corrisposte ai componenti di organi di indirizzo, direzione e controllo, consigli di amministrazione e organi collegiali sono ridotti del 10% rispetto agli importi risultanti al 30 aprile 2010.

in euro 4.183,34 per ogni componente e con gettone di presenza di euro 146,45. Nel biennio in esame i compensi sono rimasti invariati.

Con l'insediamento del commissario, avvenuto in data 10 luglio 2014, anche tale organo è decaduto.

Il Collegio dei revisori è composto da tre membri effettivi ed un supplente nominati con decreto del Ministro della salute, di cui uno designato dal Ministro dell'economia e delle finanze, e dura in carica tre anni. L'incarico di presidente del collegio, la cui scelta non è specificamente disciplinata dallo Statuto, viene conferito, sulla base della specifica professionalità, dallo stesso decreto ministeriale di nomina dell'Organo.

L'Organismo è stato nominato con d.m. Ministero salute del 10 dicembre 2012 ai sensi dell'art 4 del d.lgs. n. 106/2012 per una durata in carica di tre anni.

Il compenso per il presidente del collegio è stato stabilito[2] nella misura annua lorda di 27.534,49 euro; quello per i membri effettivi è di 22.944,94 euro annuo lordo; quello per il membro supplente è pari a 2.549,23 euro annuo lordo. In attuazione della normativa succedutasi nel tempo e da ultimo con l'emanazione del d.l. 31.5.2010, n. 78 convertito con legge 30.7.2010, n. 122, i compensi sono stati ridotti passando a euro 22.302,95 per il presidente; euro 18.585,41 per i membri e euro 2.064,88 per i supplenti.[3] Il gettone di presenza per la partecipazione a giornata di seduta è stato rideterminato nella misura lorda di euro 83,68 (rispetto ai precedenti 103,29 euro). Nel biennio in esame i compensi sono rimasti invariati rispetto al biennio precedente.

Come già evidenziato i compensi previsti, sotto forma di indennità, emolumenti e gettoni di presenza, per gli organi dell'Ente, stante quanto previsto dall'art.4, comma 9 del D.lgs. n. 106/2012 sono determinati – con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze – nel rispetto di quanto già disposto dall'art. 6, comma 3, del d.l. n. 78/2010, convertito dalla L n. 122 del 30/07/2010.

Va inoltre evidenziato che l'art. 23 ter del d.l. n. 201/2011, convertito in l. n. 214/2011, ha determinato il limite massimo delle retribuzioni nell'ambito dei rapporti di lavoro nelle pubbliche amministrazioni ed il limite, per coloro che assumono incarichi e sono posti in aspettativa o fuori ruolo, nella misura del 25% degli emolumenti percepiti.

---

[2] Ha provveduto in tal senso il ricordato decreto interministeriale 28 aprile 2003.

[3] Il decreto legge n. 78/2010 convertito con legge n. 122/2010, ha stabilito, all'art. 6, comma 3, la riduzione nella misura del 10% delle indennità e compensi corrisposti ai componenti degli organi di indirizzo e controllo, tra i quali deve annoverarsi il collegio dei revisori dell'ISS. Tale disposizione è stata puntualmente applicata dall'ente, che ha ridotto per tutti i membri, in misura proporzionale, gli importi attribuiti.

**Le misure di cui sopra, che si aggiungono alle precedenti del 2008 e del 2010, hanno determinato una contrazione dei compensi erogati per gli organi, con l'invarianza, tuttavia, della spesa in quanto le differenze sono state versate in conto entrate al Ministero economia e finanze.**

## 2.1. Il Direttore generale

**Il Direttore generale ha la responsabilità della gestione dell'Istituto e ne adotta gli atti che non siano di competenza specifica del presidente o dei dirigenti, inoltre partecipa con voto consultivo alle sedute del consiglio di amministrazione.**

**In base all'art 5 del d.lgs. n. 106/2012, in vigore da agosto 2012, il direttore generale, che non fa più parte degli organi dell'ente, è nominato dal Ministro della salute su proposta del presidente, sentito il consiglio di amministrazione ed è scelto tra persone munite di diploma di laurea magistrale o equivalente e di comprovata esperienza amministrativa e gestionale.**

**Il rapporto di lavoro del direttore generale è regolato con contratto di diritto privato, non superiore a cinque anni, rinnovabile una sola volta.**

**Il Direttore generale in carica è stato nominato con d.m. del 15 gennaio 2014.**

**La determinazione del trattamento economico del direttore generale è regolata dall'articolo 24 del medesimo decreto legislativo n. 165 del 2001, e successive modificazioni.**

**Per il biennio in esame il trattamento economico annuo lordo è stato di 177.000,00 euro.**

## 3. L'assetto strutturale

Invariata, negli anni in esame, risulta l'organizzazione tecnico-scientifica delineata dal Regolamento presidenziale per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro[4], secondo il quale l'Istituto si articola in Dipartimenti e Centri nazionali, Direzioni centrali e Servizi tecnico-scientifici, ai quali è attribuita autonomia scientifica, amministrativa e gestionale.

I Dipartimenti, strutture operanti nel quadro delle funzioni istituzionali dell'Istituto, sono: il Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria; Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze; Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare; Dipartimento del Farmaco; Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate; Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare; Dipartimento di Tecnologie e salute.

I Centri nazionali, strutture che realizzano attività anche con organismi esterni, sono: il Centro nazionale aids per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS; il Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute; il Centro nazionale malattie rare; il Centro nazionale sangue; il Centro nazionale sostanze chimiche; Centro nazionale trapianti; il Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici.

L'organizzazione tecnico-amministrativa dell'Istituto si articola in due Direzioni Centrali, la Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali e la Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche. Di quest'ultima fa parte l'ufficio tecnico a cui è preposto un dirigente tecnologo.

Queste strutture, cui è attribuita autonomia amministrativa, organizzativa e di gestione, rientrano tra i Centri di Responsabilità amministrativa e sono state modificate con il decreto presidenziale 9 marzo 2009 che ha regolato l'articolazione in uffici.

Ad esse si affiancano i seguenti Servizi tecnico-scientifici: il Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale ed il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali che hanno, invece, esclusivamente natura di Centro di costo.

In attuazione dell'art. 2, comma 8 bis, del d.l. 30/12/2009 n. 194 convertito con legge 26/02/2010, n. 25[5] è stato soppresso l'Ufficio Organi Collegiali, facente parte degli uffici di diretta collaborazione della Presidenza.

Infine, allo scopo di adeguare l'ordinamento dell'Istituto all'art. 1, comma 3, del d.l. n. 138/2011, convertito dalla l. n. 148/2011, si è resa necessaria una riduzione - con conseguente rideterminazione

---

[4] E' il decreto presidenziale del 24 gennaio 2003.

[5] La norma dispone, anche per gli enti di ricerca, una riduzione degli uffici dirigenziali di livello non generale.

**della dotazione organica relativa - degli uffici dirigenziali di livello non generale che passano da 12 a 11. L'ufficio da sopprimere è stato individuato nell'Ufficio V - Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane (della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali). Le attribuzioni di quest'ultimo ufficio sono confluite temporaneamente nelle competenze proprie dell'Ufficio II Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni, cosi come le risorse umane e strumentali.**

# 4. Le risorse umane

## 4.1. Consistenza e costi del personale

I rapporti di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità sono disciplinati dalle disposizioni del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, da quelle del capo I, Titolo II, del libro V del codice civile, dalle leggi sui rapporti di lavoro dell'impresa, nonché da quelle del vigente Contratto collettivo nazionale di lavoro del personale del comparto delle Istituzioni ed enti di ricerca e sperimentazione.

La programmazione del fabbisogno del personale, con l'indicazione delle assunzioni da compiere e della loro cadenza temporale, è compresa nel piano triennale di attività previsto dall' 1 del d.lgs. n. 106/2012 (prima dall'art. 14 del d.p.r. n. 70 del 2001) adottato dal presidente, su conforme delibera del consiglio di amministrazione, ed inviato, per l'approvazione, al Ministro della salute[6].

Gli organici del personale, sulla base del piano triennale, sono determinati dal consiglio di amministrazione.

Con delibera del c.d.a. del 30 novembre 2011 è stata rideterminata la dotazione organica dell'Istituto che risulta essere di 1.882 unità fra ricercatori e amministrativi; da ultimo è stata rideterminata con delibera del c.d.a. del 10 dicembre 2012 in 1.744 unità.

L'Istituto si avvale di diverse tipologie di personale: dipendenti a tempo indeterminato e a tempo determinato, inquadrati secondo il contratto collettivo nazionale di lavoro del personale del comparto delle istituzioni e degli enti di ricerca e sperimentazione; lavoratori con contratto di collaborazione coordinata e continuativa; ricercatori con borsa di studio.

I dipendenti a tempo determinato e i ricercatori con borsa di studio sono scelti attraverso procedure di reclutamento per titoli e colloquio, di cui è stata data notizia sulla Gazzetta ufficiale.

I collaboratori sono reclutati mediante selezione, il cui avviso è pubblicato sul sito Internet dell'Istituto ed affisso all'albo dello stesso.

Nelle tabelle che seguono vengono forniti dati sulla consistenza del personale a tempo indeterminato, del personale a tempo determinato ed i relativi costi sostenuti, evidenziando la persistente prevalenza di amministrativi e tecnici rispetto ai ricercatori pur essendo questi ultimi in aumento nel 2013 e 2014 rispetto agli esercizi passati.

[6] Sul piano triennale e sui relativi aggiornamenti, per gli ambiti di rispettiva competenza, sono, inoltre, acquisiti, il parere del Ministero dell'economia e delle finanze e il parere del Ministro della pubblica amministrazione.

**Tabella 1 - Consistenza numerica del personale a tempo indeterminato (al 31 dicembre).**

| Personale di ricerca | 2012 | Dotazione organica del.CDA 10/12/12 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| Dirigente di ricerca | 83 | 95 | 77 | 73 |
| Dirigente tecnologo | 10 | 10 | 9 | 9 |
| Primo ricercatore | 219 | 286 | 214 | 211 |
| Primo tecnologo | 16 | 21 | 16 | 15 |
| Ricercatore | 242 | 282 | 275 | 275 |
| Tecnologo | 15 | 21 | 18 | 18 |
| Totale personale di ricerca | 585 | 715 | 609 | 601 |
| **Personale amministrativo e tecnico** | | | | |
| Dirigente I fascia | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Dirigente II fascia | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Collaboratore tecnico e.r. - IV liv | 140 | 147 | 130 | 140 |
| Funzionario amm.vo - IV liv. | 45 | 47 | 44 | 43 |
| Collaboratore tecnico e.r. - V liv. | 238 | 242 | 220 | 228 |
| Funzionario amm.vo - V liv. | 6 | 10 | 9 | 8 |
| Collaboratore amm.vo - V liv. | 94 | 98 | 94 | 94 |
| Collaboratore tecnico e.r - VI liv. | 175 | 184 | 178 | 155 |
| Collaboratore amm.vo - VI liv. | 10 | 13 | 11 | 19 |
| Operatore tecnico - VI liv. | 82 | 88 | 75 | 71 |
| Collaboratore amm.vo - VII liv. | 57 | 62 | 57 | 47 |
| Operatore tecnico - VII liv. | 10 | 15 | 9 | 16 |
| Operatore tecnico - VIII liv. | 100 | 112 | 99 | 99 |
| Ausiliario tecnico - VIII liv. | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ausiliario tecnico - IX liv. | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Totale Personale amm. e tecn. | 969 | 1.029 | 937 | 931 |
| Totale generale | 1.554 | 1.744 | 1546 | 1532 |

**Tabella 2 - Consistenza del personale a tempo determinato (al 31 dicembre).**

| | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|
| **Ricercatori e dirigenti** | | | |
| Dirigenti di ricerca | 0 | 1 | 2 |
| Dirigente Tecnologo | 1 | 2 | 1 |
| Primo ricercatore | 3 | 4 | 5 |
| I° Tecnologo | | 5 | 6 |
| Ricercatori | 190 | 216 | 226 |
| Tecnologo | 21 | 30 | 29 |
| Dirigente I fascia | 0 | 0 | 0 |
| Dirigente II fascia | 0 | 0 | 0 |
| **Personale di vari livelli** | 197 | 205 | 201 |
| Totale generale | 412 | 463 | 470 |

**Tabella 3 - Costo complessivo del personale.**

| Costo complessivo del personale | 2012 | 2013 | 2014 | % 2013-2014 |
|---|---|---|---|---|
| **A tempo indeterminato** | | | | |
| Salari e stipendi | 63.768.860 | 65.001.387 | 64.472.935 | -0,8% |
| Oneri sociali | 15.984.866 | 16.336.464 | 15.588.529 | -4,6% |
| Totale tempo indeterminato | 79.753.726 | 81.337.851 | 80.061.464 | -1,6% |
| **A tempo determinato** | | | | |
| Salari e stipendi | 16.251.184 | 15.059.789 | 16.060.230 | 6,6% |
| Oneri sociali | 3.920.894 | 3.649.878 | 4.352.995 | 19,3% |
| Totale tempo determinato | 20.172.078 | 18.709.667 | 20.413.225 | 9,1% |
| **Missioni** | | | | |
| Missioni italiane | 751.692 | 567.000 | 229.006 | -59,6% |
| Missioni estere | 1.154.999 | 1.088.623 | 493.710 | -54,6% |
| Totale missioni | 1.906.691 | 1.655.623 | 722.716 | -56,3% |
| **Trattamento di fine rapporto** | 4.746.427 | 4.331.025 | 5.184.643 | 19,7% |
| **Altri costi** (Buoni pasto, ass.ne, INAIL, altri) | 1.819.986 | 1.983.456 | 3.303.884 | 66,6% |
| **Totale generale** | 108.398.908 | 108.017.622 | 109.685.932 | 1,5% |

| COSTO DEL PERSONALE COMPLESSIVO E MEDIO UNITARIO | | | |
|---|---|---|---|
| Esercizio | Costo complessivo (euro) | Risorse umane | Costo medio Unitario (euro) |
| 2012 | 108.398.908 | 1.966 | 55.137 |
| 2013 | 108.017.622 | 1.546 | 69.869 |
| 2014 | 109.685.932 | 1.532 | 71.597 |
| *% 12/13* | *- 0,4%* | *-21%* | 27% |
| *% 13/14* | *2 %* | -1% | 2% |

Nel periodo in considerazione, il personale a tempo indeterminato, ha avuto un decremento della consistenza numerica pari a 14 unità per il 2014 rispetto al 2013. Tuttavia il costo retributivo (esclusi gli oneri sociali) registra solo una modesta flessione pari al –0,8 % (da 65 milioni di euro a 64,5).
Tale variazione della consistenza numerica è la risultanza di 22 cessazioni (5 Dirigenti di ricerca, 7 Primi Ricercatori, 2 Ricercatori, ecc.) e di 8 assunzioni intervenute nel corso del 2014[7].
Invece tra il 2012 ed il 2013 vi è un lieve incremento del costo retributivo pur in presenza di un decremento di 8 unità della consistenza numerica del personale a tempo indeterminato.
Per il personale a tempo determinato, salito a 463 unità nel 2013 (dalle 412 del 2012) e arrivato a 470 nel 2014 si registra un costo retributivo (esclusi gli oneri sociali) di 16,1 milioni nel 2014, superiore (6,6%), in valore assoluto, al costo del 2013 (15,1 milioni).
Il costo medio unitario del complesso del personale sale del 2% circa nel 2014 rispetto al precedente esercizio.

## 4.2. Formazione e produttività del personale

L'attività di formazione posta in essere nel biennio in esame ha risentito della considerevole riduzione delle risorse finanziarie disponibili sul capitolo relativo alle spese per corsi, aggiornamento e addestramento del personale.
La formazione del personale interno ha riguardato principalmente i settori della formazione obbligatoria ai sensi del d.lgs. n. 81/08, nonché ambiti legati a ricerche particolari attinenti ai compiti istituzionali.
Per gli anni d'interesse, compatibilmente con le risorse finanziarie disponibili, l'Istituto ha inteso soddisfare le esigenze di formazione manifestate dalle proprie strutture organizzative da un lato indirizzando le richieste di corsi a catalogo verso quelle società o enti il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore, dall'altro sperimentando l'attuazione di una formazione specifica, su tematiche di interesse interdipartimentale, impiegando alcune delle numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.
Dai dati rilevati dal conto economico emerge che, per quanto concerne l'attività di formazione del personale interno, i costi sostenuti per l'esercizio 2013 si sostanziano in euro 263.158 rispetto ad euro 252.028 sostenuti nell'esercizio 2012 con un aumento pari al 4,4%. Nel 2014 invece si attestano su euro 207.818 con una riduzione del 21% circa rispetto al precedente esercizio.

---

[7] Secondo quanto riferito dall'Ente e in base agli atti trasmessi, le assunzioni, per gli anni in esame, sono state disposte su autorizzazione della Presidenza del Consiglio- Dipartimento della Funzione pubblica in ottemperanza alla disposizione di cui all'art 66 comma 14 del D.L.112/2008 che ne stabilisce il limite.

**La concreta applicazione del regime di "*spending review*" ha comportato la necessità, per l'ente, di rivedere in senso decisamente restrittivo anche le politiche da adottare in questo settore istituzionale.**

## 5. Consulenze, collaborazioni ed incarichi di studio

L'Ente può ricorrere all'affidamento di incarichi di consulenza in materie tecnico/gestionali di propria, competenza, nonché per la cura di adempimenti di legge. Tanto sulla base di quanto disposto prima dall'art. 12 del d.p.r. n. 70/2001 ed oggi dall'art. 4, comma 3 lett. *m* dello statuto approvato con decreto 18.11.2014.

Di seguito una tabella riassuntiva dalla quale si evince che, rispetto al 2012 (in cui i corrispondenti oneri assommavano a euro 140.300,84), le consulenze risultano sia per numero sia per oneri complessivi diminuire sensibilmente nel biennio di riferimento.

**Tabella 4 - Incarichi e consulenze 2013-2014.**

| DATA INIZIO | DATA FINE | IMPORTO ANNO 2013 | IMPORTO ANNO 2014 | ATTIVITA' | TIPO RAPPORTO |
|---|---|---|---|---|---|
| 23/09/2011 | 22/09/2013 | 74.880,00 | -------- | CONSULENZA LEGALE art. 12 d.p.r. n. 70/2001 | PRESTAZIONE PROFESSIONALE |
| 03/02/2014 | 16/07/2014 | ---------- | 33.700,00 | CONSULENZA GESTIONALE art.12 d.p.r. n. 70/2001 | COLLABORAZIONE CO.CO. |
| 01/10/2014 | 30/09/2016 | ---------- | 9.092,22 | CONSULENZA GESTIONALE art.12 d.p.r. n. 70/2001 | PRESTAZIONE PROFESSIONALE |
| **Totale** | | **74.880,00** | **42.792,22** | | |

L'Istituto può anche procedere, in mancanza di adeguate professionalità interne, all'affidamento di incarichi temporanei di collaborazione per l'espletamento di attività connesse all'attuazione dei programmi di ricerca relativi a convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione di cui all'art. 2, comma 2 lett. *b*, del d.p.r. n. 70/2001 (ora art. 2, comma 3, lettera *a* dello statuto). Si tratta di collaborazioni aventi il carattere di saltuarietà e caratterizzate dall'assenza di vincolo di subordinazione, concernenti unicamente la realizzazione di prestazioni previste nell'ambito dei programmi di ricerca etero - finanziati.

I presupposti di legittimità dei relativi affidamenti risultano, peraltro, formalmente fissati dall'art. 28, comma 1, del regolamento per il conferimento degli incarichi (decreto presidenziale 3 ottobre 2002) in cui si prevede la possibilità di attribuzione degli stessi esclusivamente "per esigenze connesse

**all'attuazione dei programmi di ricerca relativi a convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione", previo accertamento dell'indisponibilità, per le attività richieste, di personale di ruolo dell'istituto.**

**L'onere di spesa correlato non viene sopportato dal bilancio di funzionamento dell'Istituto, restando al contrario a carico dei finanziamenti concessi dal singolo ente sovventore e come tale propriamente in bilancio.**

**La ricordata caratterizzazione finanziaria degli incarichi in parola si è negli anni tradotta, sul versante normativo, in un sistema che, nell'ambito della generalizzata regolamentazione restrittiva del lavoro "flessibile" nell'ambito della p.a., ha sempre fatto salvo l'affidamento di incarichi di lavoro autonomo o parasubordinato da parte degli enti di ricerca, basti citare in ordine cronologico:**

**1. art.1, comma 188, l. n. 266/2005 che per l'anno 2006 fa salva per l'ISS la stipula di contratti di collaborazione per l'attuazione di progetti di ricerca i cui oneri non risultino a carico del bilancio di funzionamento;**

**2. art. 3, comma 79, l. n. 244/2007, secondo cui gli enti di ricerca possono avvalersi di contratti di lavoro flessibile per lo svolgimento di progetti di ricerca i cui oneri non risultino a carico del bilancio di funzionamento;**

**3. art. 22, comma 2, l. n. 69/2009 che prevede una deroga al principio della necessaria specializzazione universitaria quale requisito soggettivo per l'affidamento di incarichi di collaborazione proprio, tra gli altri casi, per l'attività di supporto alla ricerca, purché senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica;**

**4. art. 9, comma 28, d.l. n. 78/2010 conv. l. n. 122/2010che pone limiti alle assunzioni a tempo determinato e fa salve quelle operate dagli enti di ricerca conformemente all'art. 1 comma 188 legge n. 266/2005.**

**E' anche da aggiungere che la dipendenza funzionale dell'incarico dal concreto progetto di ricerca è fatta palese dallo stesso schema di contratto–tipo di affidamento dell'incarico, che espressamente richiama lo specifico progetto ed indica, tra le cause di risoluzione, anche l'impossibilità della prestazione laddove – è da intendersi – tale impossibilità possa a sua volta dipendere da cause estintive verificatesi nell'ambito del progetto di ricerca stipulato dall'Istituto.**

**L'oggetto della prestazione di un rapporto di lavoro parasubordinato con l'Istituto è dunque costituito da attività di ricerca scientifica in senso stretto o, al più, da compiti di natura tecnica correlati alla gestione del progetto (con esclusione di funzioni tipicamente amministrative, di gestione e di rappresentanza) che non risulta possibile affidare a personale interno a motivo dell'inesistenza all'interno dell'ente dello specifico profilo professionale indispensabile per l'attività**

**scientifica richiesta. Requisito di volta in volta esplicitato dal responsabile scientifico con apposita relazione che viene allegata al bando di selezione.**

**Il compenso erogato all'incaricato è oggetto di previa quantificazione già in sede di elaborazione del complessivo piano economico inerente il singolo progetto di ricerca, e come tale, autorizzato dall'ente finanziatore.**

**Per quanto, infine, riguarda l'adeguatezza delle procedure comparative per la scelta dei collaboratori, previste dall'art. 7, comma 6 bis, d.lgs. n. 165/2001, può sottolinearsi come l'Istituto, sin dal 2002, in attuazione del proprio regolamento sulle modalità di conferimento degli incarichi, sia tenuto allo svolgimento di procedure comparative con commissioni composte da esperti, sulla base di avvisi di ricerca pubblicati sull'albo dell'Istituto e sul proprio sito web.**

**Nel 2013 la spesa sostenuta nei confronti dei collaboratori coordinati e continuativi (comprensiva di oneri riflessi) è stata pari a euro 2.643.000, mentre per l'anno successivo la spesa a tale titolo sostenuta si attesta a complessivi euro 2.032.000.**

**Nel 2012 gli oneri medesimi sono stati ben superiori e pari ad euro 3.890.000.**

**Si fa infine presente che tutti gli incarichi di collaborazione sono sottoposti al controllo preventivo di legittimità della Corte dei conti ai sensi dell'art. 3 della legge n. 20/1994.**

## 6. Il processo di informatizzazione

Nel settore informatico sono proseguiti, anche nel biennio in esame, gli aggiornamenti del sistema di comunicazione e trasmissione della rete dati. Tale aggiornamento è finalizzato ad aumentare le prestazioni dei servizi di rete, sia per quanto riguarda l'accesso ad Internet, sia per quanto riguarda l'utilizzo di applicazioni interne (programmi scientifici, applicazioni gestionali) e della posta elettronica.

Nel corso del 2013 sono aumentate le risorse di *storage* (memoria, archivio informatico) da mettere a disposizione dell'utenza ISS, si è quindi proceduto su due livelli, da un lato integrando le risorse di memoria disponibili con l'acquisto di altro *storage* e dall'altro aumentando l'efficienza dell'utilizzo dello stesso aggiornando il software per la gestione.

L' aumento della necessità di *storage* è legato all'aumento delle attività in *house* (basi dati, applicativi gestionali, registri di patologia, ecc.) nonché all'attività di dematerializzazione prevista dalle normative e infine da alcune attività di bioinformatica che comportano un utilizzo altissimo di memoria.

Per il sito WEB istituzionale è proseguita la ristrutturazione dello stesso, in particolare del *framework* utilizzato per il CMS (*content management system*) per la gestione degli oltre 100 siti presenti.

E' proseguito nel biennio il progetto, denominato *Disaster Recovery*, che dovrebbe condurre, ad un sistema altamente affidabile. Si tratta di duplicare tutti i dati della rete in un'area diversa da quella della sede principale e ciò dovrebbe consentire un ripristino di tutto il patrimonio informativo dell'ISS, in caso di eventi distruttivi. L'implementazione del progetto è in fase di test avanzato.

Per quanto riguarda la Bioinformatica si è proceduto nelle attività di:

- sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche;
- implementazione di software di diagnostica per immagini;
- manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

## 7. Profili di attività istituzionale

**Sulla base dei dati forniti dall'Istituto, gli ambiti dell'attività istituzionale dell'ISS riguardano la ricerca, la sperimentazione, il controllo, la consulenza, la promozione e la formazione.**

**In particolare l'Istituto collabora con il Ministero della salute all'elaborazione ed attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; fornisce, inoltre, consulenza al Ministro della salute, al Governo e alle Regioni in materia di tutela della salute pubblica e svolge attività di consulenza del Governo e delle Regioni per la formazione dei rispettivi piani sanitari.**

**Svolge direttamente attività di ricerca scientifica nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale, promuove programmi di studio e di ricerca, anche in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale, e con gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere; stipula convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con enti, istituti ed organismi pubblici o privati, nazionali ed internazionali.**

**Per quanto riguarda l'attività di ricerca, va sottolineato il proseguimento di un progetto quinquennale, avviato nel 2007 e tutt'ora in corso, finanziato dal Ministero degli affari esteri volto ad assicurare sostegno al Ministero della sanità del Sud Africa per la realizzazione del programma nazionale di risposta globale all'HIV.**

**Nel settore della lotta alle malattie infettive, l'attività di ricerca dell'ISS si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive.**

**Nel corso del 2013 e 2014 l'Ente, sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, ha partecipato ad emergenze sanitarie emerse nel paese, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta), caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti.**

**Nel biennio in esame è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino).**

**Circa la pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina della sigaretta elettronica e la conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, l'Istituto ha elaborato una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura finalizzata alle attività di controllo.**

**A partire da gennaio 2013, un gruppo di lavoro con la partecipazione di esperti dell'ente ha osservato, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. Per rafforzare la sorveglianza su questo fenomeno, il Ministero della salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della**

Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

In risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica - quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN- l'ISS ha partecipato anche nel 2013 e 2014, come nel passato, ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della salute.

L'Istituto svolge inoltre controlli nell'ambito dei compiti istituzionali e a fronte di specifiche richieste del Ministero della salute o delle regioni. Gli stessi riguardano farmaci, vaccini, dispositivi medici, prodotti destinati all'alimentazione e presidi chimici e diagnostici. Inoltre, esegue accertamenti ispettivi, controlli di stato e analitici, accertamenti e indagini igienico-sanitarie in relazione all'ambiente. Si occupa di misurare e vigilare sulla prevalenza, incidenza e mortalità delle principali patologie. Vigila in materia di attività trasfusionale e di produzione di plasma coordinando le attività tecnico-scientifiche.

In materia di documentazione, l'Istituto svolge attività finalizzata al reperimento ed alla raccolta strutturata delle informazioni tecnico-scientifiche attraverso il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali.

Progetta, sviluppa e organizza attività di formazione e di aggiornamento in sanità pubblica per le esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, fornendo le proprie competenze tecniche e scientifiche.

In materia di formazione di operatori del settore sanitario si evidenziano le seguenti attività relative al 2013 e 2014:

– l'accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM-Educazione continua Medicina. Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2013 sono stati 34, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 24.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2013, è stato pari a 51 eventi di cui 15 di tipo congressuale.

Nell'anno 2013, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 61 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.734 partecipanti.

Inoltre sono stati attivati due corsi FAD (formazione a distanza) che termineranno a fine marzo 2014 e che al momento registrano un numero totale di 70 partecipanti; si è inoltre svolto un corso FAD iniziato alla fine del mese di ottobre 2012 e terminato a fine giugno 2013, il quale ha registrato un numero complessivo di 1.083 partecipanti.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14. Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al

**piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale. Nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 2.042 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti.**

**Quanto alle attività di formazione a livello nazionale in convenzione con il Ministero della salute esse sono state implementate nel corso del 2012, con prosecuzione nel 2013 e 2014, nel contesto di un bando pubblico. Da segnalare la proposta di progetto presentata dall'Istituto: "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle regioni e delle province autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione". Al progetto hanno aderito 13 regioni e 1 provincia autonoma. Il progetto si è concluso nel 2014 con l'organizzazione di un convegno finale.**

**Con avvio nel 2012 e proseguita nel 2013-2014, è stata siglata una convenzione tra ISS e il Ministero della salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della sanità pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico.**

**Sono continuate le collaborazioni con società scientifiche e università, negli anni in esame, in particolare è stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione degli studenti con laurea triennale e quinquennale.**

**Sono state, nel biennio, implementate attività di collaborazione con la Regione Toscana, Piemonte e le ASL di Carbonia e Arezzo**

**Una menzione meritano infine le attività svolte a livello internazionale. L'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization* (WHO); *United Nations Children's Fund* (UNICEF); Unione Europea) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso;**

**è stato poi siglato un accordo di collaborazione scientifica con la Fondazione Ivo de Carneri (Fidc), organizzazione non Governativa la cui missione è la promozione dei piani di lotta alle malattie parassitarie e infettive. L'Istituto svolge inoltre attività di cooperazione internazionale nell'isola di Pemba-Zanzibar (Repubblica Unita di Tanzania).**

**Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2013 si è completato il corso in *Health Governance* per il personale selezionato. Nel corso del 2014 si è replicato tale corso.**

**Sono proseguite anche nel 2014 le attività di ricerca e formazione con l'Università di Harvard con il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.**

# 8. Programmazione e verifica dei risultati

## 8.1 Programmazione ed esercizio dei poteri ministeriali di vigilanza, controllo ed indirizzo

La pianificazione delle attività per gli anni d'interesse è contenuta nel piano di attività dell'Istituto che costituisce il documento di riferimento di programmazione triennale predisposto dall'Istituto superiore di Sanità (ISS).

Il d.lgs. n. 106/2012 più volte citato ribadisce all'art 1 che l'Istituto adotta un piano triennale di attività, aggiornato annualmente, in conformità alle finalità ed obiettivi ad esso demandati, ed in coerenza anche con le linee di indirizzo e di programmazione relative al Centro nazionale per i trapianti di cui alla legge 1° aprile 1999, n. 91 e al Centro nazionale sangue di cui alla legge 21 ottobre 2005, n. 219, definite dal Ministro della salute, di intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome.

Il piano stabilisce gli indirizzi generali, determina obiettivi, priorità e risorse per l'intero periodo, definisce i risultati scientifici e socio-economici attesi, nonché le correlate risorse di personale, strumentali e finanziarie previste per ciascuno dei programmi e progetti in cui è articolato. Il piano comprende la programmazione triennale del fabbisogno delle risorse umane, alla quale si applica l'articolo 5, comma 4, del decreto legislativo 31 dicembre 2009, n. 213, con l'approvazione da parte del Ministero della salute, previo parere favorevole del Ministero dell'economia e delle finanze e del dipartimento della funzione pubblica.

Il piano, predisposto dal presidente dell'Istituto è reso pubblico per almeno trenta giorni, al fine della formulazione da parte del personale dell'Istituto di eventuali osservazioni. E' deliberato dal consiglio di amministrazione previo parere del Comitato scientifico ed è approvato dal Ministro della salute, anche ai fini della identificazione e dello sviluppo degli obiettivi generali di sistema, del coordinamento con il programma di ricerca individuato dal Piano sanitario nazionale. Il Ministro della salute presenta, ogni tre anni, al Parlamento una relazione sull'attività svolta dall'Istituto e sul programma per il triennio successivo.

La gestione finanziaria si svolge in base al bilancio annuale di previsione deliberato dal consiglio di amministrazione non oltre il 31 ottobre dell'anno precedente, ai sensi dell'art. 4 del regolamento di amministrazione e contabilità (decreto presidenziale 24-1-2003).

Dal medesimo atto regolamentare (art. 39, comma 4[8]) è previsto che l'approvazione del rendiconto generale sia adottata entro il mese di aprile successivo alla chiusura dell'esercizio finanziario.

---

[8] Conforme è il disposto dell'art. 38, comma 4 del D.P.R. 27-2-2003 n. 97.

Il bilancio preventivo ed il conto consuntivo, unitamente alle relazioni del Collegio dei revisori, alla relazione annuale del direttore generale sull'attività svolta ed agli estratti delle delibere di approvazione sono trasmessi, entro quindici giorni dalla loro adozione, al Ministro della salute ed al Ministro dell'economia e delle finanze.

## 8.2. I controlli interni

Il Servizio di valutazione e controllo strategico di cui all'art. 5 del Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto, con decreto presidente ISS del 10 maggio 2010, è stato sostituito dall'OIV -Organismo indipendente di valutazione- secondo quanto previsto dal d.lgs. n. 150/2009. I componenti durano in carica tre anni dalla data del decreto.

Tale organismo, che esercita le funzioni di valutazione e controllo strategico, rappresenta un settore portante della intelaiatura funzionale dell'ISS, svolgendo appunto attività di verifica della conformità degli atti di gestione tecnico-scientifica e amministrativa rispetto a quelli di indirizzo, attraverso analisi degli obiettivi prescelti in rapporto alle risorse assegnate ed in base alla predisposizione di indicatori di qualità dell'azione amministrativa.

Con decreto del direttore generale 3 marzo 2011, poi sostituito dal decreto 2 agosto 2011, è stata istituita una struttura tecnica di supporto all'OIV, con l'incarico al responsabile di espletare gli adempimenti derivanti dal d.lgs. n. 150 /2009.

Dal 1 gennaio 2011 i compensi annui lordi per ciascun componente dell'OIV ammontano a 12.000,00 euro, e tali risultano anche per il biennio in esame.

L'OIV attualmente in carica è stato insediato dal commissario straordinario in data 10 settembre 2014.

In sede di validazione degli strumenti di programmazione l'OIV il 20 dicembre 2012 ha osservato come la Relazione relativa alla performance approvata dall'ISS sia coerente con il Piano della performance 2011-2013 e come entrambi i documenti rispecchino un buon grado di aderenza agli obiettivi raggiunti in quella che può considerarsi una prima fase di un complessivo processo di continuo miglioramento in vista dei successivi cicli di programmazione e soprattutto in vista dell'imminente riordino dell'ente.

In conformità con quanto disposto dalla L. 190/2012 (Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità della pubblica amministrazione), l'Istituto si è dotato di un Piano di prevenzione della corruzione, che è stato adottato dal consiglio di amministrazione dell'ente, nella seduta dell'11 febbraio 2014.

**E' stato successivamente adottato, con disposizione commissariale n. 31 del 18/12/2014, un aggiornamento del Piano de quo estendendo le operazioni di mappatura delle aree a maggior rischio di corruzione alle Strutture scientifiche in cui l'ente si articola, procedendo alle riepilogazione degli indici di rischio delle attività di ricerca, controllo, e consultive istituzionalmente demandate all'Istituto Superiore di Sanità.**

**Per quanto riguarda gli obblighi in materia di trasparenza, così come individuati dal d.lgs. n. 33/2013, l'Ente ha proceduto all'adeguamento del proprio sito istituzionale alle prescrizioni dettate dall'allegato "A" del decreto legislativo n. 33/20132, rispettandone le relative indicazioni.**

**Gli adempimenti in tema di trasparenza, oltre al necessario adeguamento del sito istituzionale dell'Ente, hanno visto il consiglio di amministrazione dell'ente adottare nella seduta dell'1 febbraio 2014 l'aggiornamento del Piano triennale per la Trasparenza ed integrità, nel quale sono riportate le principali innovazioni introdotte in tema di trasparenza.**

## 8.3 Azioni per il riequilibrio della gestione

**In un'ottica di riequilibrio della situazione economico-finanziaria dell'Istituto, nel 2014, si è reso indispensabile ridefinire le fattispecie incidenti sulle entrate, con particolare riferimento agli istituti del c.d. *overhead* (quota di spese generali) e del tariffario, relativo alle prestazioni a terzi.**

**In via generale i contributi e i corrispettivi che l'Istituto riceve da enti esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca (attraverso la stipula di contratti e convenzioni') vengono interamente destinati alla copertura dei costi diretti aggiuntivi generati dallo svolgimento della ricerca. L'attività in esame determina, tuttavia, anche un'ulteriore quota di costi indiretti, legati all'utilizzo della struttura dell'Istituto, che oggi viene recuperata, solo in minima parte, attraverso la richiesta di rimborso all'ente finanziatore di una quota di spese generali (c.d. *overhead*) le cui percentuali sono state - a suo tempo - individuate con delibera del c.d.a. pro-tempore nel 2011.**

**Nell'attuale situazione dell'ente, in ragione sia del lasso di tempo intercorso dall'adozione della predetta delibera, che della necessità di incrementare le entrate, per compensare parte degli elevati costi di gestione, l'Istituto ha reputato indispensabile procedere all'aumento delle percentuali in questione in misura del 5%.**

**Tale scelta è stata, determinata dalla necessità di individuare risorse aggiuntive per il bilancio, per riequilibrare le costanti e continue riduzioni derivanti dalle varie manovre di "*spending review*". Le risorse così recuperate, potranno, secondo l'ente, - nelle more di una completa attuazione della pianificazione organizzativa e strutturale - essere destinate ad un aggiornamento delle**

apparecchiature e degli impianti, oramai obsoleti e non sempre idonei a garantire efficaci risposte alle varie istanze rivolte all'ente.

Parallelamente alla manovra di incremento delle entrate, l'ente sta anche predisponendo un ormai indifferibile intervento per mantenere in efficienza le proprie strutture edilizie ed impiantistiche col doppio scopo di ridurre i costi e di aumentare l'efficienza della struttura.

Inoltre, nella ricordata finalità di riequilibrio dei costi, è stato attivato, nel 2014, un processo di aggiornamento del tariffario attualmente vigente, sulla base di una ricognizione dei servizi resi dai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto (elenco dei servizi che da tempo non vengono più erogati dall'ISS; verifica della congruità della tariffa esistente mediante il confronto con eventuali tariffe aggiornate di servizi analoghi erogati da altri enti nazionali e internazionali e/o eventuale rivalutazione dei costi sostenuti)

Il processo in parola ha determinato l'adozione della disposizione commissariale n. 24 del 4 dicembre 2014 che ha approvato il nuovo tariffario dei servizi a pagamento effettuati dall'ISS.

Nelle more dell'adozione dei già ricordati regolamenti di riordino (di cui allo statuto adottato con d.m. 24.10.2014), il commissario ha deliberato, nel mese di dicembre 2014, l'attivazione di tre gruppi tecnici (*Task Force*) per migliorare l'azione dell'istituto sempre nell'ottica del raggiungimento dell'equilibrio di bilancio.

In particolare sono stati costituiti: il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il controllo di gestione e la contabilità economico patrimoniale; il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il coordinamento dei progetti ed il trasferimento tecnologico; il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti la sicurezza e la logistica.

# 9. I risultati contabili della gestione

## 9.1. La gestione del bilancio e l'ordinamento contabile

Le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile, per l'acquisto di beni, servizi o forniture e per la stipula di convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali sono disciplinate, per l'Istituto, dal decreto presidenziale del 24 gennaio 2003[9], sul quale si è diffusamente riferito nel precedente referto.

A tale normativa speciale ha fatto seguito il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla legge 20 marzo 1975 n. 70", adottato con d.p.r. 27 febbraio 2003 n. 97, da cui è derivata per l'Istituto la necessità di coordinare ed uniformare, in sede applicativa, le due coesistenti - e quasi coeve - discipline.

Le risultanze della gestione dell'esercizio, alla stregua della disciplina regolamentare, sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale).

Per l'esercizio 2014, ferma restando la normativa di riferimento ed il proprio regolamento di contabilità, in attuazione del d.lgs. 31 maggio 2011, n. 91 recante "Disposizioni di attuazione dell'art 2 della l. 196/2009 in materia di adeguamento ed armonizzazione dei sistemi contabili" l'Istituto ha predisposto:

-il rendiconto finanziario (ora deve essere reso obbligatoriamente secondo i principi dell'OIC);

-il conto consuntivo in termini di cassa

- i prospetti SIOPE

-il rapporto sui risultati (ossia il raffronto fra le risultanze della gestione e i risultati attesi)

E' da notare che, in coerenza con i principi desumibili dalla normativa di riferimento, è stata mantenuta, anche per gli esercizi in esame, l'articolazione organizzativa dell'Istituto in Dipartimenti e Centri Nazionali, ai quali è attribuita autonomia scientifica, amministrativa e di gestione, e che costituiscono Centri di Responsabilità Amministrativa (C.R.A.).

[9] Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile, adottato in attuazione del disposto dell'art. 13 del citato d.p.r. n. 70 del 2001.

Ai C.R.A., nel modello organizzativo, si affiancano il Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale ed il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali che hanno, invece, esclusivamente natura di Centro di Costo.

Anche per gli anni in esame l'Istituto ha ritenuto opportuno continuare (anche per l'attività di ricerca finanziata con progetti di ricerca e/o convenzioni) ad affidare ai singoli C.R.A. la gestione delle sole risorse relative ad acquisti di beni, servizi e missioni. Si è pertanto realizzata, in maniera centralizzata, la fase dell'accertamento delle entrate e della contestuale assunzione degli impegni, nonché la gestione dei trasferimenti e degli incarichi di collaborazione.

Come già riferito, a seguito del d.p.c.m. del 17 ottobre 2005, pubblicato in G.U. n. 283 del 5 dicembre 2005, nel corso dell'anno finanziario 2006 è stato disposto il passaggio dell'Istituto dalla tab. A alla tab. B della legge 29 ottobre 1984, n. 720. Tale passaggio si è reso necessario al fine di consentire l'apertura di conti correnti all'estero intestati all'ISS anche nei Paesi extra-europei nei quali l'ente svolge l'attività istituzionale prevista dal d.p.r. n. 70 del 20 gennaio 2001 - in particolare dal comma 2, lettere b) e d) - che, tra l'altro, si concretizza in rapporti di collaborazione con organismi nazionali ed internazionali.

Come noto, gli enti assoggettati alla normativa della tab. B della citata legge possono detenere complessivamente, presso il sistema bancario, somme fino al 3% delle entrate di cui al Titolo I del bilancio di previsione.

Le risorse finanziarie trasferite all'estero sono state gestite dai responsabili scientifici dei singoli progetti e da referenti amministrativi nominati con decreti direttoriali ai quali spetta il compito di rendicontare con tempestività le spese sostenute agli uffici competenti. In tal modo si tende a consentire un puntuale controllo sulla corretta gestione amministrativa-contabile ed una continua verifica della rispondenza dei saldi da sommarsi a quello della Tesoreria, affinché le disponibilità detenute sul circuito bancario, fuori dalla Tesoreria statale, non superino, nel loro complesso, il predetto limite del 3%.

## 9.2. Il rendiconto finanziario

**Il conto consuntivo del bilancio espone la gestione delle entrate e delle spese dell'anno secondo la stessa struttura del preventivo finanziario gestionale, suddiviso per capitoli e, partitamente, per competenza e per residui.**

**Dall'analisi dei risultati finanziari complessivi, riportati nella tabella che segue, si trae, quale dato di rilievo di cui si dirà meglio in prosieguo, il disavanzo finanziario nel 2013 per euro 2.759.810 (-4.348.057 nel 2012), recuperato nell'esercizio 2014 che ha chiuso con un avanzo di 9.627.265 euro.**

**Su questo andamento ha in ogni caso inciso, la diminuzione dei trasferimenti pubblici, più accentuata nel 2013 in rapporto al precedente esercizio.**

**Tabella 5 - Rendiconto finanziario.**

| | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|
| **Entrate Contributive:** | | | |
| **ENTRATE CORRENTI** | | | |
| **Entrate derivanti da trasferimenti correnti:** | | | |
| Trasferimenti da parte dello Stato | 109.987.322 | 105.945.414 | 104.025.658 |
| **Totale Trasferimenti correnti:** | **109.987.322** | **105.945.414** | **104.025.658** |
| **Altre entrate:** | | | |
| Entrate deriv. da vendita di beni e da prestaz. di servizi | 5.866.466 | 5.088.553 | 5.331.819 |
| Redditi e proventi patrimoniali | 0 | 0 | 0 |
| Entrate non classificabili in altri voci | 1.197.938 | 910.321 | 1.422.486 |
| Poste correttive e compensative di uscite correnti | 14.360 | 18.211 | 7.397 |
| **Totale Altre entrate** | **7.078.764** | **6.017.085** | **6.761.702** |
| **TOTALE ENTRATE CORRENTI** | **117.066.086** | **111.962.499** | **110.787.360** |
| **ENTRATE IN CONTO CAPITALE** | | | |
| **Entrate derivanti da trasferimenti in conto capitale** | | | |
| Trasferimenti dallo Stato | 47.018.814 | 48.658.849 | 52.556.646 |
| Trasferimenti da altri enti nazionali o esteri | 0 | 0 | 0 |
| Trasferimenti da Unione Europea e da altri organismi internaz. | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Accordi di programma, convenzioni, contrat, accordi di collab | 0,0 | 0 | 0,0 |
| **Totale entrate derivanti da trasferimenti in c/capitale** | **47.018.814** | **48.658.849** | **52.556.646** |
| **Accensione di prestiti** | **0** | **0** | **0** |
| **TOTALE ENTRATE IN CONTO CAPITALE** | **47.018.814** | **48.658.849** | **52.556.646** |
| **Totale Entrate** | **164.084.900** | **160.621.348** | **163.344.006** |
| **Partite di giro*:** | | | |
| Entrate aventi natura di partite di giro | 131.659.600 | 160.675.448 | 118.191.125 |
| **Totale Partite di giro** | **131.659.600** | **160.675.448** | **118.191.125** |
| **TOTALE DELLE ENTRATE** | **295.744.500** | **321.296.796** | **281.535.131** |

* tale voce comprende ritenute erariali, previdenziali ed assistenziali; trattenute per conto terzi e altre partite di giro

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SPESE CORRENTI** | | | |
| **Funzionamento** | | | |
| Spese per gli organi dell'ente | 847.915 | 708.453 | 404.419 |
| Oneri per il personale in attività di servizio** | 73.169.742 | 72.953.700 | 72.372.986 |
| Oneri per il personale in quiescenza | | | |
| missioni | 58.786 | 69.464 | 94.264 |
| Oneri prev. e ass. a carico ente | 21.352.672 | 20.632.254 | 21.502.788 |
| Spese per acquisto di beni di consumo e prest. di servizio | 9.197.689 | 8.195.660 | 5.529.383 |
| diffusione scientifica | 1.265.319 | 1.213.138 | 1.093.332 |
| documentazione | 225.540 | 224.318 | 176.060 |
| centro naz trap. Sangue | 7.374.083 | 7.489.713 | 8.538.647 |
| riconoscimento ai laboratori preposti controllo alimenti | 30.000 | 0 | 0 |
| educaz. sanitaria e formaz. profess. | 0 | 0 | 0 |
| spese per studi indagini e rilevaz. | 0 | 0 | 0 |
| **Interventi diversi** | | | |
| Spese per prestazioni istituzionali | 194.727 | 170.890 | 252.507 |
| Oneri finanziari | 0 | 0 | 0 |
| Oneri tributari | 6.431.888 | 6.133.917 | 6.378.394 |
| Poste correttive, compens. di entrate correnti | 59.784 | 49.629 | 49.931 |
| Spese non classificabili in altre voci | 1.102.457 | 1.062.955 | 1.091.347 |
| Totale Spese Correnti | 121.310.602 | 118.904.091 | 117.484.058 |
| **SPESE IN CONTO CAPITALE** | | | |
| **Investimenti** | | | |
| Investimenti per la ricerca | 45.587.968 | 42.158.470 | 31.575.086 |
| informatica | 490.745 | 650.000 | 505.422 |
| acquisti immobili | 215.692 | 0 | 0 |
| Acquisizioni di immobilizzaz.tecn e scient. | 827.950 | 1.113.908 | 1.242.335 |
| ripristini, trasformazione e manutenzione straordinaria | 0 | 554.689 | 2.909.840 |
| **Totale Investimenti** | **47.122.355** | **44.477.067** | **36.232.683** |
| Totale Spese in conto capitale | 47.122.355 | 44.477.067 | 36.232.683 |
| **Totale Spese** | **168.432.957** | **163.381.158** | **153.716.741** |
| **Partite di giro:** | | | |
| Spese aventi natura di partite di giro | 131.659.600 | 160.675.448 | 118.191.125 |
| **Totale Partite di giro** | **131.659.600** | **160.675.448** | **118.191.125** |
| TOTALE GENERALE SPESE | 300.092.557 | 324.056.606 | 271.907.866 |
| Avanzo/Disavanzo finanziario | -4.348.057 | -2.759.810 | 9.627.265 |
| **Totale a pareggio** | 295.744.500 | 321.296.796 | 281.535.131 |

** la voce comprende salario, accessori, buoni pasto e formazione per il personale a tempo determinato e indeterminato.

La voce principale delle entrate correnti è costituita dai trasferimenti da parte del Ministero della salute che sono pari rispettivamente a 109,9 milioni di euro nel 2012, a 105,9 milioni nel 2013 e a 104 milioni nel 2014. Quanto al 2013 i minori trasferimenti sono effetto della l. n. 135 del 2012 (di conversione del d.l. n. 95/2012) che ha previsto una riduzione del capitolo relativo al Fondo per il funzionamento dell'ISS di circa 5 milioni di euro e per il 2014 alla l. n. 89/2014 (di conversione del d.l. n. 66/2014) che ha disposto una riduzione di euro 1.738.035,00 sul medesimo Fondo.

Fra le entrate rilevano quelle connesse alla "vendita di beni e prestazioni di servizi", che ugualmente subiscono una contrazione: sono pari a 5,9 milioni di euro nel 2012 e a 5 milioni nel 2013. Nel 2014 si assiste ad una lieve ripresa sostanziandosi in 5,3 milioni. La voce è costituita principalmente dalle somme derivanti dai servizi a pagamento resi a terzi per cui tale risorsa, essendo una posta attiva non vincolata, dovrebbe essere maggiormente incrementata dall'Istituto al fine di sopperire alla diminuzione del finanziamento statale. In tal senso nel 2014 c'è stata, come in precedenza accennato, una revisione del tariffario dell'ente.

Proprio con riferimento al quadro complessivo delle entrate correnti ed al rapporto tra le medesime ed il totale delle entrate da trasferimenti correnti è possibile ricavare il seguente indice che rappresenta il livello di dipendenza finanziaria.

**Tabella 6 - Indice di dipendenza finanziaria.**

| | 2012 | Indice | 2013 | Indice | 2014 | Indice |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trasferimenti correnti | 109.987.322 | 94,0 | 105.945.414 | 94,6 | 104.025.658 | 93,9 |
| Entrate correnti | 117.066.086 | | 111.962.499 | | 110.787.360 | |

Come risulta dalla tabella n. 6, il rapporto si attesta sia nel 2012 che nei due anni in esame ad oltre il 90% per cui si evince che le risorse non derivate costituiscono meno del 10% delle entrate, con una quasi totale dipendenza finanziaria dai trasferimenti pubblici.

Le entrate in conto capitale, hanno invece un significativo incremento attestandosi su 47 milioni di euro nel 2012, 48,6 nel 2013 e 52,5 nel 2014 (+8 % fra 2013 e 2014). Si riferiscono principalmente a entrate per le convenzioni e le ricerche finalizzate nei settori tumori, *aids* etc. e ad entrate derivanti dall'1% del fondo sanitario nazionale destinate al finanziamento della ricerca finalizzata e corrente (art. 12 d.lgs. n. 502 del 1992 e successive modificazioni ed integrazioni).

Per quanto riguarda invece le uscite complessive si rileva che le spese correnti incidono sul totale delle spese per il 40% nel 2012, per il 36,7% nel 2013 e per il 43,2 nel 2014.

**La voce principale continua ad essere costituita dalle "spese per il personale", comprensive delle voci "missioni" e "oneri previdenziali e assistenziali", che passano dai 94,6 milioni del 2012 ai 93,6 milioni del 2013 ai 93,9 del 2014.**

**Per quanto riguarda le altre spese correnti voce predominante risulta quella per "acquisto di beni di consumo e servizi" che si attesta sui 9,2 milioni nel 2012, sui 8,2 milioni nel 2013 e sui 5,5 milioni nel 2014.**

**Le spese in conto capitale, costituite principalmente da quelle per investimenti per la ricerca e per l'informatica, risultano rispettivamente in decremento per la prima voce (45,6 milioni del 2012, 42,1 milioni nel 2013 e 31,6 nel 2014), indice di una fase di rallentamento della propria attività istituzionale fondata sulla ricerca ed in situazione di stabilità per la seconda voce che passa dai 490mila euro del 2012 ai 505mila del 2014.**

**Sempre per tale voce si rileva inoltre, nel biennio in esame, un sostanziale disallineamento tra le entrate in conto capitale (48,6 milioni di euro nel 2013 e 52,5 nel 2014), da un lato, e le spese in conto capitale (44,5 milioni di euro nel 2013 e 36,2 nel 2014) dall'altro, segnale di inidonea canalizzazione della spesa nel settore che costituisce il fulcro dell'attività istituzionale dell'ente, ossia l'investimento per la ricerca.**

**Infine come già accennato si evidenzia che l'esercizio 2013 chiude con un disavanzo finanziario di euro 2.759.810 mentre l'esercizio 2014 chiude con un avanzo di competenza di euro 9.627.264 che inverte la tendenza negativa registrata nel precedente triennio.**

### 9.3. La situazione amministrativa

L'esame degli elementi che compongono la situazione amministrativa (tabella 7) consentono di rilevare un avanzo di amministrazione, pari a 32,6 milioni di euro al 31/12/2013 (contro i 27,4 milioni nel 2012) e pari a 46,5 milioni al 31/12/2014.

L'avanzo di amministrazione 2013 pari a 32,6 milioni di euro, di cui euro 19,1 già utilizzati a copertura del disavanzo di competenza indicato dal bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2014, registra un aumento del 15,75% rispetto a quello determinato al termine dell'esercizio 2012.

Anche l'avanzo di amministrazione 2014 pari a 46,5 milioni di euro, di cui euro 39,6 già utilizzati a copertura del disavanzo di competenza indicato dal bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2015, registra un aumento del 29,92% rispetto a quello determinato al termine dell'esercizio 2013.

La consistenza di cassa che, a fine esercizio 2013, ha raggiunto l'importo di 41,9 milioni di euro, presenta un decremento rispetto all'esercizio precedente del 15,6%. La consistenza di cassa che, a fine esercizio 2014, ha raggiunto l'importo di 41,4 milioni di Euro, presenta un decremento rispetto all'esercizio precedente dell'1,18%.

I residui attivi, che per lo più si riferiscono ai finanziamenti della ricerca, al termine dell'esercizio 2013 risultano pari a 50.542.047,40 con un decremento del 19,22% rispetto all'esercizio precedente (60.260.587,62 euro). Ugualmente nel 2014 risultano ulteriormente e significativamente ridotti rispetto al 2013 arrivando a 42.827.977,65 euro (-15,3 %).

I residui passivi alla chiusura dell'esercizio 2013 ammontano a 59.837.892,64 euro con un decremento del 37,74% rispetto al 2012 (82.504.170,83) e nel 2014 diminuiscono ancora attestandosi a 37.703.297,57: per la prima volta nel 2014 rispetto agli esercizi pregressi si registra il dato positivo di una consistenza della cassa (41.418.172 euro) superiore a quella dei residui passivi. Poiché la presenza di una massa ancora elevata di residui appare sintomo di una insufficiente capacità di riscossione da parte dell'ente e di una non celere azione amministrativa contrassegnata da un divario temporale eccessivo fra gli impegni e gli effettivi pagamenti, si invita l'ente stesso a continuare nell'opera, peraltro già intrapresa, di monitoraggio e riaccertamento.

**Tabella 7 - Situazione amministrativa.**

| | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|
| Consistenza della cassa all'inizio dell'esercizio | 66.646.950 | 49.674.281 | 41.912.298 |
| **Riscossioni** | | | |
| in c/competenza | 278.959.618 | 300.411.883 | 261.448.909 |
| in c/residui | 13.969.991 | 23.496.633 | 20.165.869 |
| Totale | **292.929.609** | **323.908.516** | **281.614.778** |
| **Pagamenti** | | | |
| in c/competenza | 261.009.117 | 292.493.464 | 250.919.086 |
| in c/residui | 48.893.162 | 39.177.035 | 31.189.818 |
| Totale | **309.902.279** | **331.670.499** | **282.108.904** |
| **Consistenza della cassa a fine esercizio** | **49.674.280** | **41.912.298** | **41.418.172** |
| **Residui attivi** | | | |
| degli esercizi precedenti | 43.475.706 | 29.657.134 | 22.741.756 |
| dell'esercizio | 16.784.882 | 20.884.913 | 20.086.221 |
| Totale | **60.260.588** | **50.542.047** | **42.827.978** |
| **Residui passivi** | | | |
| degli esercizi precedenti | 43.420.728 | 28.274.749 | 16.714.517 |
| dell'esercizio | 39.083.442 | 31.563.143 | 20.988.780 |
| Totale | **82.504.170** | **59.837.892** | **37.703.298** |
| Avanzo d'amministrazione | **27.430.698** | **32.616.454** | **46.542.852** |
| Disavanzo fine esercizio | | | |

## 9.4. Lo stato patrimoniale

Rispetto al 2012 (78,4 milioni di euro) il patrimonio netto dell'Istituto è andato diminuendo: al 31 dicembre 2013 è pari a 73,6 milioni (-6,1%) e al 31 dicembre 2014 si attesta a 68,6 milioni di euro, in decremento rispetto al precedente esercizio (-6,8%). Per entrambi gli anni tale decremento è dovuto al combinato effetto del negativo risultato economico di esercizio e della riduzione della voce "contributi in conto capitale" conseguente agli ammortamenti.

Questi contributi sono quelli ricevuti in anni precedenti per l'acquisto, ristrutturazione, ammodernamento di immobilizzazioni e sono ridotti ogni anno per l'effetto degli ammortamenti. Tale voce è in netta

contrazione ed incide negativamente sulla consistenza patrimoniale, passando dai 4,6 milioni di euro del 2012 ai 3,6 milioni di euro del 2013 fino ai 2,6 del 2014.

Come già rilevato nella precedente relazione, l'ente a decorrere dall'esercizio 2009, ha adottato, per la registrazione dei contributi in conto capitale, il criterio dei risconti passivi, iscrivendo al conto economico la quota dei contributi di pertinenza dell'esercizio e allo stato patrimoniale la quota rinviata per competenza agli esercizi successivi attraverso l'iscrizione di risconti passivi per la stessa durata del periodo di ammortamento residuo. Pertanto i contributi in conto capitale contabilizzati al patrimonio netto negli esercizi precedenti al 2009 permangono in detta posta di bilancio fino al loro esaurimento mediante riduzione, alla fine di ogni esercizio, con accredito al conto economico, per un ammontare pari alla somma delle quote di ammortamento dei beni acquistati con tali contributi.

Per quanto riguarda le voci più significative dello stato patrimoniale, analizzate dall'Istituto nella nota integrativa, possono valere le notazioni che seguono.

Risultano in decremento le immobilizzazioni passate dai 44,5 milioni del 2012 ai 41,4 milioni del 2013 fino ai 38,6 milioni del 2014 a causa principalmente, della diminuzione delle immobilizzazioni materiali (da 42,1 milioni di euro del 2012 ai 36,8 milioni del 20141) e della diminuzione delle immobilizzazioni immateriali (passate da 2,4 milioni di euro a 1,7 milioni di euro).

Si rileva inoltre nel 2013 un leggero incremento rispetto al 2012 della voce "rimanenze" relative ai lavori in corso riferibili all'attività convenzionale svolta dall'ente, passate da 212,3 milioni di euro a 218,3. Nel 2014 si rileva invece un decremento attestandosi a 195.766.354 milioni di euro (-10,3%)

La voce "lavori in corso" riguarda le convenzioni ed i contratti che l'Istituto ha stipulato con enti esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca.

Si rileva un calo (-7.761.983) delle disponibilità liquide passate da 49,7 milioni di euro del 2012 ai 41,9 milioni euro del 2013 mentre nel 2014 si mantengono stabili a 41,4 milioni di euro.

Fra le voci del passivo si assiste ad una diminuzione dei debiti, nel 2013 rispetto al 2012 di 2,3 milioni di euro e ancor più consistente fra 2013 e 2014 di 25,7 milioni di euro, costituiti in particolare dalla tipologia "acconti", ossia anticipi o acconti da clienti derivanti dalle singole convenzioni con l'Istituto e dalla tipologia "debiti verso fornitori", ossia debiti per fatture ricevute o da ricevere da parte dell'ente committente.

La voce "ratei e risconti passivi" è composta in prevalenza da "altri risconti passivi". Tale voce riguarda i contributi ricevuti per far fronte a ristrutturazione ed ammodernamento di immobilizzazioni, esposti in bilancio con modalità che prevede l'accredito graduale a conto economico in connessione alla vita utile del bene. I "risconti passivi" sono invece relativi all'attività

**convenzionale/progettuale e si riferiscono al rinvio agli esercizi futuri dei proventi non correlati a costi sostenuti nell'esercizio di riferimento. Tale ultima voce ha subito un decremento nel 2013 rispetto all'esercizio precedente (-826.825 euro) mentre sparisce nel 2014 in quanto sono giunte a conclusione le attività di ricerca oggetto di tali risconti.**

**Tabella 8 -Stato patrimoniale.**

| | | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| | **Totale ATTIVO** | 333.948.518 | 325.852.412 | 296.481.116 |
| B. | IMMOBILIZZAZIONI | 44.541.779 | 41.431.673 | 38.594.122 |
| | **Immobilizzazioni immateriali** | **2.378.720** | **1.979.014** | **1.649.722** |
| | Diritti di brevetto | 149.491 | 84.662 | 33.593 |
| | Immobilizzazioni in corso e acconti | 0 | 0 | 42.169 |
| | Altre | 2.229.229 | 1.894.352 | 1.573.960 |
| | **Immobilizzazioni materiali** | **42.086.159** | **39.375.759** | **36.867.500** |
| | Terreni e fabbricati | 13.101.896 | 12.585.133 | 12.068.370 |
| | Impianti e macchinario | 13.922.055 | 12.806.998 | 11.810.373 |
| | Attrezzature industriali e commerciali | 2.703.797 | 2.355.079 | 2.043.459 |
| | Immobilizzazioni in corso e acconti | 0 | 0 | 0 |
| | Altri beni | 12.358.411 | 11.628.549 | 10.945.298 |
| | **Immobilizzazioni finanziarie** | **76.900** | **76.900** | **76.900** |
| | Partecipazioni* | 40.000 | 40.000 | 40.000 |
| | Crediti** | 36.900 | 36.900 | 36.900 |
| C. | ATTIVO CIRCOLANTE | 289.253.036 | 284.173.539 | 257.632.596 |
| I | **Rimanenze** | **212.328.022** | **218.350.076** | **195.766.354** |
| | Materie prime, sussidiarie e di consumo | 168.852 | 163.637 | 146.886 |
| | Lavori in corso | 212.159.170 | 218.186.439 | 195.619.468 |
| II | **Crediti** | **27.250.733** | **23.911.165** | **20.448.070** |
| | verso clienti | 1.953.314 | 1.138.864 | 1.225.474 |
| | verso altri | 25.297.419 | 22.772.301 | 19.222.596 |
| IV | **Disponibilità liquide** | **49.674.281** | **41.912.298** | **41.418.172** |
| | Disponibilità c/o il tesoriere e tesoreria | 49.674.281 | 41.912.298 | 41.418.172 |
| D. | RATEI E RISCONTI | 153.703 | 247.200 | 254.398 |
| | Ratei attivi | 0 | 0 | 0 |
| | Risconti attivi | 153.703 | 229.096 | 240.642 |
| | Altri ratei e risconti attivi | 0 | 18.104 | 13.756 |

| | | 2012 | 2.013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| | **Totale PASSIVO** | 333.948.518 | 325.852.412 | 296.481.116 |
| A | PATRIMONIO NETTO | 78.397.969 | 73.629.561 | 68.649.738 |
| | Fondo di dotazione | 91.099.669 | 91.099.669 | 91.099.669 |
| | Contributi in conto capitale | 4.618.327 | 3.648.746 | 2.623.913 |
| | Perdite portate a nuovo | -17.366.020 | -17.320.029 | -21.118.850 |
| | Utile (perdita) dell'esercizio | 45.990 | -3.798.821 | -3.954.996 |
| | Arrotondamento per stampa bilancio | 3 | -4 | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B | FONDI PER RISCHI E ONERI | 0 | 0 | 0 |
| | Altri accant.nti (contenzioso lav.) | 0 | 0 | 2.531.800 |
| D | DEBITI | 250.363.270 | 248.038.609 | 222.318.376 |
| | Acconti | 233.986.112 | 232.488.107 | 206.861.939 |
| | Debiti verso fornitori | 7.338.232 | 7.328.429 | 6.390.805 |
| | Debiti tributari | 4.169.492 | 4.012.030 | 4.509.304 |
| | Debiti verso stato o altri e. pubbl. | 4.500 | 0 | 0 |
| | Debiti verso ist. di previdenza e sicurezza sociale | 4.635.428 | 3.999.785 | 4.428.021 |
| | Altri debiti | 229.506 | 210.258 | 128.307 |
| E | RATEI E RISCONTI | 5.187.279 | 4.184.242 | 2.981.202 |
| | Ratei passivi | 21.874 | 59.920 | 34.110 |
| | Risconti passivi | 1.561.814 | 734.989 | |
| | Altri ratei e risconti passivi | 3.603.591 | 3.389.333 | 2.947.092 |

* quota associativa
** deposito cauzionale a fronte di contratto di locazione di immobile

## 9.5. Il conto economico

L'esame dei principali dati del conto economico, che si riporta nella tabella successiva, consente di formulare le notazioni di sintesi che seguono.

Mentre l'esercizio 2012, aveva chiuso con un avanzo economico di 46 mila euro, gli esercizi 2013 e 2014 chiudono entrambi con una perdita d'esercizio rispettivamente di 3,80 milioni di euro e 3,95 milioni di euro a causa principalmente della diminuzione dei ricavi derivanti dai trasferimenti a copertura di spese correnti (passati dai 110 milioni del 2012 ai 105,9 del 2013 e ai 104,2 del 2014) e del significativo decremento della voce "variazioni delle rimanenze di lavori in corso di esecuzione" legate all'attività convenzionale dell'ente, non compensato da una adeguata riduzione dei costi di produzione. A ciò si aggiunga il saldo fra proventi ed oneri straordinari, negativo per 263.736 euro nel 2013 e per 345.288 nel 2014.

Inoltre ha inciso negativamente, per il solo esercizio 2014, un accantonamento di 2,3 milioni di euro a copertura di oneri derivanti da controversie giudiziarie riferite ad anni precedenti ma non iscritte in bilancio.

La voce "prestazioni a terzi" espone valori che mostrano un andamento sostanzialmente stabile. Anche nelle precedenti relazioni la Corte ha avvertito l'esigenza di richiedere l'attenzione dell'Istituto perché fosse posta in essere ogni iniziativa utile per incrementare questa autonoma voce di entrata dell'Istituto.

Infine nel 2013 risulta in significativo decremento, del 58,5% circa, rispetto al 2012, la voce "altri ricavi e proventi", nella quale componente predominante è quella costituita dalla "sterilizzazione degli ammortamenti" e cioè dall'utilizzo dei contributi per la neutralizzazione dell'effetto economico del costo degli ammortamenti, relativo a immobilizzazioni acquisite o ristrutturate, sino al 2009 grazie ai contributi in conto capitale acquisiti sino al 2009. Nel 2014 tale voce rimane stabile rispetto all'anno precedente.

In diminuzione i costi della produzione passati dai 175,1 milioni di euro del 2012 ai 164,2 milioni del 2013 (-6,2%) fino ai 160,5 del 2014 (-2,2%, rispetto al 2013), segnale dell'azione dell'ente diretta a ridurre i costi sostenuti per l'acquisizione di beni e servizi, attraverso il monitoraggio delle procedure di approvvigionamento e delle procedure per gli acquisti centralizzati.

Fra i costi della produzione infatti risultano diminuiti i costi per prestazioni di servizi da terzi, passati da 25,8 milioni nel 2012 a 23,5 milioni del 2013 fino a scendere a 21,7 nel 2014.

Ugualmente in flessione risultano gli "oneri diversi di gestione" passati da 21,3 milioni di euro del 2012 a 17,0 del 2013 e 12,8 nel 2014 mentre risulta abbastanza stabile il costo per il personale che si attesta sui 108,4 milioni nel 2012 rispetto ai 108 del 2013 e 109,7 del 2014.

L'esame delle risultanze economiche complessive ed in particolare della gestione caratteristica porta a ritenere necessario proseguire con scelte gestionali di contenimento dei costi e di sviluppo dell'attività convenzionale.

**Tabella 9 - Conto economico.**

| CONTO ECONOMICO | Anno 2012 | Anno 2013 | Anno 2014 |
|---|---|---|---|
| **A) VALORE DELLA PRODUZIONE** | | | |
| 1) prestazioni a terzi | 3.408.716 | 3.094.024 | 3.501.760 |
| 2) trasferimenti a copertura di spese correnti | 110.034.897 | 105.938.395 | 104.171.133 |
| 3) proventi da utilizzo contrib. ricerca e gest. speciali | 49.499.761 | 51.218.314 | 77.006.862 |
| 4) variazioni delle rimanenze di lavori in corso di esecuzione | 15.871.814 | 6.116.225 | -22.104.732 |
| 5) altri ricavi e proventi | 3.519.125 | 1.461.827 | 1.586.819 |
| **TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE (A)** | **182.334.313** | **167.828.785** | **164.161.842** |
| | | | |
| **B) COSTI DELLA PRODUZIONE** | | | |
| 6) per materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci | 9.173.871 | 8.143.809 | 6.503.720 |
| 7) prestazioni di servizi da terzi | 25.854.460 | 23.504.783 | 21.714.651 |
| 8) per godimento di beni di terzi | 951.076 | 843.129 | 910.458 |
| 9) per il personale | 108.398.908 | 108.017.622 | 109.714.504 |
| 10) ammortamenti e svalutazioni | 9.350.273 | 6.645.466 | 6.267.291 |
| 11) variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie, di consumo e merci | 49.432 | 5.214 | 16.751 |
| 12) accantonamenti per rischi | 0 | 0 | 0 |
| 13) altri accantonamenti (per contenzioso lavoro) | 0 | 0 | 2.531.800 |
| 14) oneri diversi di gestione | 21.299.572 | 17.016.312 | 12.879.848 |
| **TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE (B)** | **175.077.592** | **164.176.335** | **160.539.023** |
| | | | |
| **DIFFERENZA FRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZIONE (A - B)** | **7.256.721** | **3.652.450** | **3.622.819** |
| | | | |
| **C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI** | | | |
| 16) altri proventi finanziari | 24.778 | 10.657 | 44.482 |
| 17) interessi e altri oneri finanziari | -4.529 | -2.250 | -893 |
| 17-bis) utili e perdite su cambi | 23.152 | 62.415 | 9.886 |
| **TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI (15 + 16 - 17 +-17 bis)** | **43.401** | **70.822** | **53.475** |
| | | | |
| **D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE** | **0** | 0 | 0 |
| **E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI*** | | | |
| 20) proventi | 666.566 | 596.107 | 1.061.983 |
| 21) oneri | -673.589 | -859.843 | -1.407.271 |
| **TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE (20-21)** | **-7.023** | **-263.736** | **-345.288** |
| | | | |
| **RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE (A - B +/- C +/- D +/- E)** | **7.293.099** | **3.459.536** | **3.331.006** |
| | | | |
| 22) IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO | -7.247.109 | -7.258.357 | -7.286.002 |
| **RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO** | **45.990** | **-3.798.821** | **-3.954.996** |

## 10. Considerazioni conclusive

L'Istituto Superiore di sanità, nel biennio in esame, ha proseguito nella sua opera di ausilio e supporto del Servizio Sanitario Nazionale e svolgendo attività di ricerca scientifica.

Con d.lgs. 28 giugno 2012 n. 106, entrato in vigore il 7 agosto 2012, è stato disposto il riordino degli Enti vigilati dal Ministero della salute, tra cui anche l'Istituto Superiore di Sanità con la dichiarata funzione di rafforzare l'autonomia e la posizione ordinamentale dell'Istituto.

Ai sensi dell'art. 2 del citato d.lgs. n. 106/2012 è stato deliberato lo Statuto dell'Istituto poi approvato con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, in data 24 ottobre 2014.

Nel corso dell'esercizio 2014 - a seguito del disavanzo di competenza verificatasi negli esercizi finanziari 2011 e 2012 e confermata anche nell'esercizio finanziario 2013 - con provvedimento del 10 luglio 2014 il Ministro della salute, di concerto con quello dell'economia e delle finanze, ha disposto il commissariamento dell'Istituto, ai sensi dell'art 15 del d.l. n. 98/2011, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 111/2011.

Contestualmente, è stata dichiarata la decadenza degli organi dell'Istituto al momento in carica, ad eccezione del collegio dei revisori dei conti. Sempre con tale provvedimento si è, inoltre, nominato il Commissario straordinario assegnando allo stesso i poteri demandati dal previgente ordinamento agli organi di amministrazione dell'ente. In data 8 luglio 2015 alla scadenza dell'incarico commissariale è stato nominato il nuovo presidente.

L'Istituto quindi, nel 2014 ha indirizzato la sua azione al riequilibrio economico-finanziario, i cui effetti saranno pienamente valutabili a decorrere dall'esercizio 2015. In particolare l'ente ha ridefinito alcune procedure legate alla propria attività che incidevano sulle entrate: è stato aggiornato il tariffario dei servizi resi a terzi; si è dato rilievo al cd. *overhead*, ossia la percentuale di rimborso di una quota di spese generali sostenute dall'ISS e sono stati istituiti tre gruppi tecnici al fine di migliorare l'azione dell'istituto.

Per quanto attiene ai profili gestori l'Istituto si è adeguato alla normativa sull'armonizzazione contabile a decorrere da 1 gennaio 2014.

Gli andamenti nel biennio appaiono suscettibili di differenziata valutazione, a seconda che si riguardino sotto il profilo finanziario ovvero economico-patrimoniale.

Sotto l'aspetto finanziario, come sopra già accennato, si trae, quale dato di rilievo, il disavanzo finanziario nel 2013 per euro 2.759.810 (-4.348.057 nel 2012), recuperato nell'esercizio 2014 che ha chiuso con un avanzo di 9.627.265 euro.

**Resta sostanzialmente costante l'indice di dipendenza finanziaria dalle pubbliche contribuzioni che supera il 90% in quanto le risorse proprie dell'Istituto non raggiungono il 10% delle entrate. Andrebbero, pertanto, potenziate, a giudizio della Corte dei conti, le entrate connesse alla "vendita di beni e prestazioni di servizi" costituite principalmente dalle somme derivanti dai servizi a pagamento resi a terzi, che invece subiscono una contrazione: sono pari a 5,9 milioni di euro nel 2012 e a 5 milioni nel 2013, mentre nel 2014 si assiste ad una lieve ripresa sostanziandosi in 5,3 milioni di euro.**

**Rispetto al 2012 (78,4 milioni di euro) il patrimonio netto dell'Istituto è andato diminuendo: al 31 dicembre 2013 è pari a 73,6 milioni (-6,1%) e al 31 dicembre 2014 si attesta a 68,6 milioni di euro, in decremento rispetto al precedente esercizio (-6,8%). Per entrambi gli anni tale decremento è dovuto al combinato effetto del negativo risultato economico di esercizio e della riduzione della voce "contributi in conto capitale" conseguente alla sterilizzazione degli ammortamenti.**

**Negli anni in esame l'avanzo di amministrazione è stato pari a 32,6 milioni di euro al 31/12/2013 (contro i 27,4 milioni di euro nel 2012) e pari a 46,5 milioni di euro al 31/12/2014.**

**Permane il fenomeno dei residui attivi e passivi che si attestano ancora su un volume elevato al termine dell'esercizio 2014, anche se è doveroso dare atto della significativa diminuzione degli stessi da parte dell'ente, rispetto agli anni precedenti ed inoltre per la prima volta nel 2014, rispetto agli esercizi pregressi, la consistenza della cassa (41.418.172 euro) risulta superiore a quella dei residui passivi.**

**Sotto il profilo economico, mentre l'esercizio 2012, ha chiuso con un avanzo economico di 46 mila euro, gli esercizi 2013 e 2014 chiudono entrambi con una perdita d'esercizio rispettivamente di 3,80 milioni di euro e 3,90 milioni di euro a causa principalmente della diminuzione dei ricavi derivanti dai trasferimenti a copertura di spese correnti (passati dai 110 milioni di euro del 2012 ai 105,9 del 2013 e ai 104,2 del 2014) e del significativo decremento della voce "variazioni delle rimanenze di lavori in corso di esecuzione" legate all'attività convenzionale dell'ente. Inoltre ha inciso negativamente, per il solo esercizio 2014, un accantonamento di 2,3 milioni di euro a copertura di oneri derivanti da controversie giudiziarie riferite ad anni precedenti ma non iscritte in bilancio.**

**In diminuzione i costi della produzione passati dai 175,1 milioni di euro del 2012 ai 164,2 milioni di euro del 2013 (-6,2%) per attestarsi nel 2014 su 160,5 milioni di euro (-2,2%, rispetto al 2013). Segnale, questo, evidente dell'azione dell'ente, diretta a ridurre i costi sostenuti per l'acquisizione di beni e servizi, attraverso il monitoraggio delle procedure di approvvigionamento e delle procedure per gli acquisti centralizzati.**

**In conclusione, l'esame delle risultanze gestionali complessive ed in particolare della gestione caratteristica porta a ritenere necessario proseguire con scelte gestionali di contenimento dei costi e di sviluppo dell'attività convenzionale, che consentano all'Istituto di far fronte anche ad eventuali ulteriori limitazioni dei finanziamenti pubblici, dai quali, allo stato, resta ancora quasi totalmente dipendente.**

PAGINA BIANCA

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

## ESERCIZIO 2013

PAGINA BIANCA

# RELAZIONE DEL PRESIDENTE

# Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

Del resto, fin dalla sua fondazione l'Istituto ha assunto la ricerca scientifica quale attività indispensabile per fornire supporto a decisioni operative nei grandi settori di intervento in cui veniva proiettata la realtà sanitaria del Paese: Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente. L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori.

Gli stessi interventi di emergenza hanno sempre dimostrato la necessità di intense attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica. Essi sono serviti inoltre a mettere in evidenza che qualsiasi forma di sorveglianza a tutela della salute richiede una efficiente organizzazione sanitaria periferica in grado di interagire operativamente sia nella rilevazione dei dati che nell'applicazione dei risultati delle azioni messe in atto dall'Istituto.

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla Legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela dalla salute pubblica.

Coerentemente con gli sviluppi della politica sanitaria e gli obiettivi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), l'Istituto ha costruito una griglia di riferimento per le componenti periferiche dello stesso SSN costituita dai propri progetti di ricerca, vagliati in base alle attività di rilevanza scientifico-sanitaria del Paese. I progetti sono: Malattie infettive, Patologia non infettiva, Ambiente, Farmaci, Alimenti e salute, Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari. I progetti hanno integrato tra loro competenze scientifiche spesso molto diverse, accentuando il carattere multidisciplinare e le collaborazioni con altre strutture di ricerca. Questo tipo di programmazione dell'attività di ricerca è stata, infatti, la valvola che ha permesso di superare la settorialità e la rigidità delle strutture di laboratorio presenti in Istituto.

Del resto, una tendenza maturata dall'Istituto soprattutto a seguito della legge istitutiva dell'SSN è stata proprio l'integrazione di competenze scientifiche diverse, il che ha generato flessibilità nella struttura e incrementi di produttività nelle varie attività istituzionali, anche a fronte di quote di bilancio rimaste sostanzialmente invariate per alcuni anni.

Dalla metà degli anni '80 fino al 1995 le ricerche sono organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno portato al conseguimento di risultati scientifici di rilievo. L'attività risulta suddivisa in sei progetti:

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva
5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
6. Sicurezza d'uso degli alimenti

per i quali i rispettivi Piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee

autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato scientifico.

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

Successivamente, con l'entrata in vigore del DPR 754/1994, l'attività dell'Istituto viene indirizzata da un piano triennale che introduce una ripartizione del bilancio per programmi, corredato dall'identificazione di risorse umane e finanziarie per l'attuazione degli stessi. Sul piano della ricerca si passa da programmi scientifici basati su linee di ricerca autonomamente proposte a programmi per obiettivi.

La programmazione della ricerca su base quinquennale si esaurisce con il piano 1991-1995, completato nel 1996, per aprirsi nel 1997 all'impostazione di nuovi progetti di ricerca di durata triennale. L'esperienza maturata con i tradizionali progetti di ricerca d'Istituto suggerisce infatti di limitare la durata dei progetti e di stimolare la presentazione delle nuove proposte di ricerca non all'interno di un quadro preformato di progetti e sottoprogetti, ma all'interno di grandi aree tematiche. Esse riflettono le esigenze sanitarie del Paese e corrispondono a quelle individuate dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) e dai programmi di ricerca biomedici e ambientali dell'Unione Europea (UE).

Tali aree sono così identificate:

Area 1: Farmaci
Area 2: Tecnologie biomediche
Area 3: Disturbi mentali e neurologici
Area 4: Tumori
Area 5: Malattie infettive e parassitarie
Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
Area 7: Genetica umana
Area 8: Sangue
Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
Area 10: Salute e ambiente
Area 11: Radiazioni
Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
Area 13: Garanzia della qualità
Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'Ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

Sulla base dei fondi stanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN), di cui all'art. 12 del DL.vo 502/1992, l'Istituto ha avviato dal 1993 le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca corrente e finalizzata e di intervento sul territorio. In tal modo si è attuato l'effettivo orientamento della ricerca italiana verso gli obiettivi del PSN, attraverso progetti pluriennali di interesse nazionale che hanno avuto l'effetto di impegnare il Governo in una politica di erogazione continuativa di finanziamenti per la ricerca.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni e enti locali per raggiungere il livello più alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

Un esempio da cui risulta l'importanza delle cosiddette azioni coordinate e multicentriche, nelle quali già esiste un'integrazione tra ricerca degli IRCCS, delle Università e dell'ISS, riguarda il settore della "ricerca su argomenti ad alto rischio" che difficilmente può essere affrontata, in termini di costo-efficacia, da una singola istituzione, poiché necessita di uno sforzo finanziario spesso superiore ai risultati attesi a breve termine.

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute e enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero degli Affari Esteri (MAE) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'*Human Immunodeficiency Virus* (HIV).

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica

e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana e europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questa area di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, che sono particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

Tra i nuovissimi ambiti di ricerca in medicina l'ISS è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

La ricerca dell'ISS nel settore della lotta alle malattie infettive si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Avanzate biotecnologie mediche hanno condotto all'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani, capaci di contrastare efficacemente la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Anche SARS, altri agenti infettivi di probabile uso bioterroristico e influenza aviaria sono oggetto di studio da parte dei ricercatori dell'ISS, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. Un'importante ricerca multicentrica, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, ha avuto come obiettivo primario la definizione di una mappa sul territorio nazionale delle principali patologie infettive gravi associate all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali della BSE, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Il Ministero della Salute ha inoltre affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie effettuate nelle diverse strutture pubbliche italiane: esiti di *by-pass* aorto-coronarico, di artroprotesi d'anca, di radioterapia del carcinoma mammario e di trapianto di organo. Scopo principale di tali studi è stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso la comparazione dei risultati.

Attività di eccellenza dell'ISS è rappresentata anche da studi sulla sicurezza alimentare e ambientale. In Istituto vengono studiati i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo umano.

Diversi filoni di ricerca si occupano delle sostanze presenti nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento *indoor*" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e

delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

È pertanto un doppio binario quello che attraversa la vita dell'ISS e è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie.

## Attività di controllo, prevenzione, consulenza

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controllo sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e delle tecnologie biomediche.

Tale attività, svolta dall'Istituto in qualità di massimo organo centrale di consulenza scientifico-tecnica dello Stato, si è andata progressivamente ampliando, sia in riferimento alla quantità degli interventi, sia in relazione all'evoluzione degli ambiti di indagine riferiti al comparto della sanità pubblica.

Questo tipo di azioni, in merito alle quali l'ISS svolge per legge compiti di indirizzo e di coordinamento, continua a rappresentare occasione di stimolo per le strutture periferiche dell'SSN e di potenziamento degli organi tecnici presenti sul territorio nell'azione di sorveglianza e tutela dell'ambiente di vita.

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione a un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni.

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere, alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc.

Alle attività ordinarie effettuate dall'Istituto si sono sempre affiancati interventi di carattere straordinario legati a emergenze sanitarie, su richiesta delle amministrazioni centrali o regionali, per la messa a punto di metodi di analisi, linee guida e sistemi di sorveglianza.

Nella mappa degli eventi storici che hanno coinvolto l'iniziativa dell'Istituto, spesso con ingente impiego di risorse umane e di tempo, si evidenziano, tra gli altri, alcuni episodi che hanno registrato una forte ricaduta sul piano sanitario e ambientale.

Nel 1976 l'inquinamento da diossina a Seveso ha determinato la creazione *in loco* di una sezione distaccata dell'Istituto per il controllo della sostanza inquinante nell'ambiente.

Nel 1986, a seguito dei fenomeni di contaminazione radioattiva provocata dall'evento di Chernobyl, si è originata un'intensa attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica necessaria per i provvedimenti di emergenza.

Più recentemente, altri scenari di rischio sanitario hanno investito l'azione di accertamento e monitoraggio dell'Istituto. Nel 1998 l'ISS, coadiuvato da un comitato di esperti internazionali, ha coordinato un programma di sperimentazioni multicentriche a livello nazionale sul ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati nel Multitrattamento Di Bella.

Nel 1999 l'episodio, registrato in Belgio, di contaminazione da xenobiotici in alcuni alimenti per uso umano e zootecnico ha visto l'intervento operativo dell'Istituto nell'elaborazione di linee guida per l'individuazione di rischi tossicologici reali nella produzione e distribuzione alimentare in Italia.

Nel 2001, in conseguenza dell'emergenza antrace e nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente, l'Istituto ha dato corso allo sviluppo di un protocollo diagnostico per l'identificazione di questo microrganismo. Parallelamente è stata avviata una approfondita riflessione sulle tematiche della biosicurezza.

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

Per quanto attiene ai farmaci antivirali, l'ISS, anche in collaborazione con varie università, sta saggiando le attività antivirali di composti efficaci e poco costosi appartenenti alla famiglia delle clorochine nonché l'uso antinfluenzale di peptidi derivanti da anticorpi inibitori dell'emoagglutinina virale. I risultati preliminari di queste ricerche hanno già offerto dati incoraggianti. Mentre per quanto attiene al vaccino, l'ISS è parte di un progetto europeo che in prima linea sta costruendo un vaccino ottenuto esclusivamente su colture cellulari senza l'uso di uova embrionate di pollo (progetto FLUPAN).

L'ISS coordina anche la rete nazionale dei laboratori dell'influenza che, come centro di riferimento, assicura la rapidità e la qualità della diagnosi di virus influenzali nel nostro Paese, costituendo questo un caposaldo per la preparazione a un'eventuale pandemia.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di

disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Nell'estate del 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della MCJ, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

Importanti studi epidemiologici esistono anche sui fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori (studio sulla correlazione tra l'insorgenza di patologie oncologiche e esposizione all'amianto o a sorgenti elettromagnetiche).

Sono nate poi due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie in dipendenza dagli stili di vita e dai fattori di rischio individuali.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga l'Istituto mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 sulla promozione degli stili di vita salutari attraverso la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio.

In ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) è stato avviato Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di *follow up* a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino).

Riguardo alla problematica della sigaretta eletronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica conteneti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della Salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

# Attività di formazione

## Il quadro di riferimento e le attività pregresse

L'ISS può vantare una consolidata e apprezzata esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il MAE tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il *management* sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle tecnologie di formazione a distanza (FAD).

In particolare l'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico. Le iniziative sono, di consueto, pianificate su base annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei dipartimenti e dei servizi tecnici dell'Istituto come pure si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'approccio interdisciplinare degli argomenti e dall'attenzione alla appropriatezza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale. In ogni caso, viene fatto riferimento ai moderni principi di formazione dell'adulto (andragogia). Quando opportuno e sostenibile, le attività di formazione vengono anche erogate in sedi decentrate, solitamente presso strutture dell'SSN o Università con il fine di avvicinare l'*expertise*, le conoscenze dell'ISS al territorio. Alternativamente si istituisce un processo di formazione "a cascata", ove responsabili regionali o di strutture dell'SSN operanti in varie regioni italiane vengono adeguatamente formati per replicare i percorsi formativi nelle proprie sedi di appartenenza.

L'impegno che l'ISS ha assunto nel campo della formazione ha posto la necessità di rivalutare la funzione formativa nell'ambito della sanità pubblica, privilegiando tematiche di portata innovativa, quali l'epidemiologia e la valutazione e organizzazione dei servizi. Investito del compito di fondare, su tali presupposti, una nuova cultura della formazione, l'ISS si è avvalso del contributo della WHO in termini di metodi didattici per l'auto-apprendimento e dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta come referente scientifico, puntando all'acquisizione, da parte degli operatori sanitari, di competenze epidemiologiche estese su tutto il territorio.

A partire dall'anno 1982, l'organizzazione e la gestione delle attività formative dell'Istituto si sono tradotte in piani annuali che hanno notevolmente stimolato le capacità di coordinamento tra le varie componenti dell'Istituto, consentendo anche lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale.

Nel quadro delle attività di respiro internazionale, dal gennaio 1988 il MAE (Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo), l'ISS e la WHO hanno promosso lo svolgimento di un *International Master Course for Health Management* (Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari – ICHM) di durata annuale, con sede presso l'Istituto. Sempre nell'ambito dei rapporti con la WHO, l'Istituto ha attivato corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal Centro di collaborazione WHO per la ricerca e la formazione nell'ambito della sanità pubblica veterinaria.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitari allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli condivisi nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il *Problem-Based Learning* (PBL), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (WHO *Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea (CE) ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

L'attuale veste giuridica dell'ISS quale ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione hanno assunto in questi anni un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il PSN 1998-2000 indicò la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN. L'attività formativa dell'ISS è stata, da allora, ulteriormente estesa al fine di abbracciare nuove tematiche quali: l'economia sanitaria, la gestione e il management dei servizi sanitari, la formazione del personale degli uffici di formazione, l'organizzazione e la gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, la comunicazione scientifica e la formazione per dirigenti e formatori di hospice. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica, sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La normativa successiva (DPR 484/97 e DL.vo 229/99), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 ha identificato con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali.

## La proposta di una Scuola Nazionale di Sanità Pubblica (SNSP)

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato a fine anni '90, in via propositiva e con risorse intramurarie, un progetto speciale che mirava a definire l'architettura e i processi operativi di una SNSP. Il progetto intendeva completare l'offerta formativa nazionale, riconducibile alle seguenti tipologie:

corsi di specializzazione quadriennali in igiene e medicina preventiva, offerti da molte facoltà di Medicina;

corsi di perfezionamento annuali o biennali in gestione dei servizi sanitari, epidemiologia o economia sanitaria, curati analogamente dalle facoltà di medicina, spesso in collaborazione con facoltà di economia;

corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra i quali alcuni curati anche dall'ISS);

corsi master offerti da varie entità, pubbliche e private, per lo più a offrire formazione specifica in ambiti settoriali quali l'epidemiologia, la direzione sanitaria, il controllo di gestione nelle Aziende Sanitarie Locali (ASL), la gestione e il miglioramento continuo della qualità e similari.

La normativa di riferimento era la seguente:

- DL.vo 502/92, art. 7;
- DPR 484/97, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevedeva il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che proponeva la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).
- La proposta SNSP veniva descritta con le seguenti ulteriori specifiche:
- Servizi di governo
- Centro direzionale e amministrativo presso l'ISS.
- Unità di metodologia didattica e valutazione presso l'ISS.
- Unità di gestione della formazione residenziale presso le sedi periferiche, universitarie o accreditate che avrebbero collaborato in fase di erogazione.
- Unità di gestione della formazione a distanza e centro servizi presso l'ISS.
- Sistema informativo e di manutenzione e gestione informatica e delle telecomunicazioni.
- Funzioni
- Direzione strategica, negoziazione e rappresentanza, sede del centro di responsabilità e del centro di costo relativo alla scuola.
- Formazione dei formatori, omogeneità e sviluppo didattico, innovazione metodologica, docimologia e valutazione interna e esterna.
- Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni e esami in sede.
- Amministrazione, manutenzione e gestione della comunicazione, sviluppo, disegno e disseminazione del materiale didattico, valutazioni a distanza.
- Gestione dell'informazione, elaborazione dati, gestione tecnologica, stazioni informatiche e mirror.

Obiettivi

- Fornire agli operatori sanitari aggiornati strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di orientamento.
- Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuissero al miglioramento sistematico della qualità della vita attraverso l'uso ottimale delle risorse disponibili.

Destinatari

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

- dirigenza strategica di azienda USL, azienda ospedaliera e presidio ospedaliero;
- dirigenza di struttura complessa ovvero distretto e Dipartimento di prevenzione;
- dirigenti di ufficio e/o servizio con collocazione strategica all'interno dell'ente aziendale sanitario (ad esempio, ufficio infermieristico, ufficio epidemiologico, ufficio di piano, controllo di gestione);
- giovani professionisti che desiderassero qualificarsi in un ambito professionale rilevante all'interno dell'offerta formativa della Scuola.

L'offerta formativa del progetto prevedeva un *core curriculum* costituito da moduli obbligatori, per fornire le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici per esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il curriculum veniva organizzato, ovvero: l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il marketing sociale per la promozione della salute; il management e la direzione strategica dei servizi; il dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti. Si proponeva che i moduli specialistici fossero fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e venissero valutati attraverso un sistema di crediti formativi europei, per garantire la spendibilità degli stessi anche in altri Stati membri, in conformità con il nuovo sistema valutativo dell'università italiana. Tutto questo per permettere utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei master di secondo livello di argomento affine, con cui fosse possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, poteva così costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantissero il raggiungimento della finalità didattica relativa al proprio profilo professionale e al proprio bisogno formativo e la sequenza degli stessi più confacente alle proprie conoscenze pregresse e ai limiti di tempo e di lavoro che inevitabilmente ne condizionano la disponibilità allo studio e alla frequenza.

Questo assetto formativo è stato parzialmente sperimentato con successo nel biennio 2007-2008 e 2008-2009 con percorsi modulari di corsi FAD organizzati in convenzione con l'Università LUM di Bari. Nel 2009-2010 inoltre è stata avviata una collaborazione con il Libero Istituto Universitario Carlo Cattaneo (LIUC) di Castellanza e con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) per l'implementazione di un Master biennale sulla *clinical governance* che è stato finanziato anche per l'anno accademico 2011-2012, a seguito dei positivi risultati raggiunti. La componente FAD ad alta interazione, con la presenza di aule virtuali per permettere la massima cooperazione tra i piccoli gruppi in apprendimento sulla "Continuità Assistenziale", è stata sviluppata e coordinata dall'Ufficio Relazione Esterne (URE).

## Le scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità

Nell'impostazione che l'ISS ha inteso perseguire per razionalizzare e riorganizzare la propria offerta formativa contano quattro dimensioni essenziali:

il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero della Salute e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate a loro volta dalle Regioni e, nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle Aziende Sanitarie territoriali e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;

la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;

l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, volto a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dalla WHO e dagli Stati membri;

la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

## La missione formativa dell'ente

L'obiettivo che l'ISS si è posto in questi anni consiste nella promozione dell'interesse sociale e collettivo attraverso la formazione di operatori scientificamente, tecnicamente e eticamente qualificati, competenti, orientati al miglioramento sistematico della qualità della vita, capaci di utilizzare in maniera ottimale le risorse economiche e finanziarie del sistema, dialogando in maniera efficace con il cittadino e con gli altri settori della società civile e dell'organizzazione pubblica e privata che interagiscono con il sistema sanitario.

L'ambito di formazione, ricerca e intervento a cui l'ISS si ispira è rappresentato dall'azione concertata, inter e multi-disciplinare, che identifica e corregge i problemi di natura fisica, mentale, ambientale e sociale dell'individuo e della comunità, particolarmente dei gruppi più vulnerabili e marginali rispetto al sistema formale di erogazione dei servizi. Si tratta, pertanto, di formare operatori che abbiano la capacità di diagnosticare la patologia del sistema e delle sue componenti, oltre che degli individui e delle comunità che ne rappresentano i beneficiari; di definire e utilizzare strumenti promotivi e correttivi nel rispetto dei vincoli etici, economico-finanziari e tecnologici più appropriati; di formare gli altri operatori e educare i cittadini a un bagaglio comportamentale rilevante per la persecuzione dei fini di salute che rappresentano la giustificazione dell'esistenza stessa dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

## La nuova sanità pubblica e l'approccio didattico andragogico

È indubbio che il concetto di sanità pubblica sia in fase di continuo cambiamento, determinato da mutamenti demografici (con il progressivo invecchiamento della popolazione), da opportunità sempre maggiori di attraversare confini internazionali in tempi brevissimi, da fenomeni migratori di popolazioni con culture altamente differenziate, da mutamenti ambientali con conseguenze più o meno dirette sulla salute dei cittadini. È altrettanto vero che il cittadino, nella sua riconosciuta doppia valenza di utente e di beneficiario dell'SSN, è sempre più conscio del proprio diritto alla salute e al benessere e richiede al sistema prestazioni soddisfacenti dal punto di vista della qualità, il cui razionale sia anche comunicato adeguatamente in un contesto di piena informazione e partecipazione alle scelte terapeutiche e riabilitative che lo riguardano.

Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo al quale la funzione formativa dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della

specializzazione. Si tratta, pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i quattro grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del marketing sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle ASL.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica abbia richiesto anche il ripensamento dei metodi didattici utilizzati. L'apprendimento per problemi, lo studio in piccoli gruppi, l'integrazione delle discipline, l'auto-apprendimento, lo studio sul lavoro e la formazione a distanza con l'ausilio delle moderne tecnologie multimediali sono le caratteristiche fondamentali che l'ISS ha introdotto, sperimentato e diffuso nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale, in ossequio ai principi della didattica per adulti (andragogia).

I metodi innovativi citati sono stati ovviamente accompagnati dall'introduzione di tecnologie aggiornate, quali l'utilizzazione di tele/video conferenze, aule virtuali e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri Paesi dell'UE e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'*e-government* che costituiscono due interessanti linee di azione per il prossimo futuro.

## Le principali attività di formazione dal 1988 al 2012

L'ISS è stato per diversi anni Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Come precedentemente già ricordato, il Centro ha organizzato dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare il metodo formativo PBL nel campo del management dei servizi sanitari pubblici. Il corso, ripetuto in numerose edizioni, ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), successivamente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende sanitarie (Rapporti ISTISAN 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono stati continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine alla quale ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

Nello stesso anno è stata censita l'offerta formativa disponibile presso agenzie specializzate, strutture universitarie, amministrazioni regionali e locali, privati accreditati e società scientifiche, contribuendo fattivamente alla costituzione del programma di formazione continua gestito dal Ministero della Salute (Educazione Continua in Medicina – ECM).

Dall'anno 2000 tutti i corsi brevi che l'ISS offre al sistema sanitario sono stati sottoposti a un processo di razionalizzazione e riorganizzazione per aree tematiche e per categorie funzionali e

valutati, sia relativamente al processo produttivo didattico che alla rilevanza e all'impatto di breve termine esercitato nei confronti degli oltre duemila partecipanti all'anno.

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative derivano da un processo di *benchmarking* internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practice* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (*Towards Unity for Health* – TUFH), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region* – ASPHER) e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per lo sviluppo di risorse umane destinate alla ricerca e alla sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La ormai consolidata struttura organizzativa dell'Istituto prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi nei quali l'ente stesso si articola curino, con il supporto organizzativo e metodologico dell'URE, le attività di propria pertinenza formativa, che si concretizzano a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori.

Nell'anno 2004 è stata conseguita la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica) e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La documentazione è stata allora resa accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (altrimenti detti corsi dipartimentali). La programmazione per l'anno 2007 è stata ricondotta alle procedure e alla modulistica certificate previste per le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni. Lo scopo di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) è stato sperimentato nell'anno 2007 e pienamente raggiunto nell'anno 2008.

Nell'anno 2008 è stata attivata una convenzione tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/97.

Nello stesso anno è stato attivato un accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). L'accordo ha per oggetto la predisposizione di percorsi formativo-informativi nell'ambito delle tematiche concernenti la relazione tra salute e ambiente con lo scopo di promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e trasferire adeguati strumenti di intervento agli operatori sanitari e ambientali, decisori e *stake-holder* coinvolti nella gestione delle attività in oggetto. Nell'anno 2009 è stata presentata la bozza del primo accordo di convenzione per un percorso di formazione dei Medici di Medicina Generale della Regione Toscana su tematiche ambientali.

Nell'anno 2009 si è proceduto ad aggiornare il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) della funzione di formazione ISS secondo l'aggiornamento 2008 della norma ISO 9001.

Come di consueto, la documentazione di sistema è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS nella pagina dedicata all'URE.

Per la formazione a distanza è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo *open source*) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata, Libera Università di Castellanza), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi che sono stati effettivamente erogati nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU).

L'URE ha continuato a fornire consulenza tecnica e didattica ad altri centri dell'Istituto. In particolare è stato fornito supporto al Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) per il corso online relativo alla promozione dell'utilizzo dell'acido folico in gravidanza. Il corso finanziato dal Ministero della Salute è stato proposto con metodologia PBL a bassa interazione, online per tre mesi. Il numero d'iscritti al corso propedeutico è stato pari a 1.310 unità di cui 654 (50% degli iscritti) hanno portato a termine il corso con successo ricevendo i crediti ECM previsti. Il gruppo di formazione dei formatori creato per seguire il corso tra il personale dei centri di formazione aziendali delle ASL della Regione Marche, ha espresso un parere favorevole rispetto all'esperienza implementata. Il Ministero della Salute si è espresso favorevolmente a proposito di ulteriori programmazioni dei corsi prodotti anche in base agli esiti lusinghieri raccolti dalla sperimentazione degli anni precedenti e al relativo livello di gradimento dei partecipanti.

Le attività dell'anno 2010 si sono conformate a un rinnovato sforzo da parte dell'URE di fornire un adeguato sostegno organizzativo e metodologico ai centri e strutture dell'ISS e dell'SSN nel campo della formazione continua in sanità pubblica. Anche l'impegno a livello internazionale (vedi progetto Liberia e progetto Egitto descritti più avanti) ha mantenuto e consolidato la connotazione di diffusione di pratiche formative efficaci e moderne in linea con i più recenti risultati della ricerca scientifica di settore.

Per consolidare e aggiornare le competenze formative del personale dell'URE, anche in ossequio alle procedure di certificazione della qualità che richiedono un costante aggiornamento dei professionisti del servizio, è stato predisposto un corso di aggiornamento specifico di due giorni sulla tematica del nuovo sistema ECM e relativo approccio sistematico alle attività di formazione: queste attività, infatti, sono principalmente intese come funzionali all'implementazione di cambiamenti organizzativi e miglioramento della qualità dei servizi ai cittadini e non come occasioni sporadiche di formazione avulse dal contesto organizzativo del servizio sanitario. In questa ottica deve quindi essere considerato essenziale lo sforzo di misurare i risultati delle azioni formative volte a conseguire cambiamenti organizzativi e della qualità dei servizi utilizzando percorsi didattici e metodi che, da un lato sono riconosciuti come efficaci e dall'altro sono corredati di quei crediti ECM che al professionista della sanità è fatto obbligo conseguire per certificare il proprio continuo aggiornamento.

Sulla tematica del *follow up* (misurazione dei risultati delle azioni formative) è stata presentata in sedi convegnistiche di settore l'esperienza sviluppata in via sperimentale dall'URE volta a studiare aspetti del cambiamento professionale organizzativo conseguenti ad attività di formazione. I trenta partecipanti di un corso ISS svolto nel 2009 hanno prodotto, a sei mesi di distanza dall'evento formativo, un questionario di auto-valutazione sul cambiamento professionale e organizzativo consequenziale alle conoscenze e capacità acquisite durante il corso. I dati sono stati analizzati a inizio 2010 e condivisi con il Direttore del corso. Si è

prospettata una estensione progressiva di questo approccio di *follow up* a tutti i corsi ISS possibilmente utilizzando una piattaforma informatica come supporto alla rilevazione e analisi dei dati.

Un'altra linea di ricerca si è sviluppata sull'aspetto di valutazione della qualità percepita da parte del discente sull'azione formativa alla quale partecipa. A questa ricerca ha collaborato uno stagista inviato dal Centro di Formazione Sanitaria della Regione Sicilia di Caltanissetta (CEFPAS) nell'ambito della partecipazione a un Master (Master Med) finanziato dalla CE (Master Med).

Nell'autunno del 2010 si è aperta la possibilità di accreditare l'Istituto come provider ECM sia per la formazione residenziale che la formazione a distanza e altre tipologie formative. L'ISS, rispondendo a un requisito posto in essere per le procedure di accreditamento, ha quindi costituito, nel mese di ottobre 2010, un Comitato Tecnico Scientifico ECM (CSECM-ISS) con il compito di validare il piano formativo dell'ISS con il coordinamento e supporto dell'URE. È stato altresì nominato un Responsabile dei Servizi Informatici relativi all'ottimale erogazione e organizzazione delle attività di formazione accreditate. È quindi iniziata la raccolta documentale dei dati descrittivi dell'ISS necessaria a candidarsi come *provider* accreditato ECM. Nel frattempo si è continuato a utilizzare il canale di richiesta crediti ECM già in essere da diversi anni.

Nel mese di novembre 2010 si è svolta la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001 anche per l'anno 2011.

Il campo di applicazione dell'SGQ per l'anno 2010 era stato riformulato come segue: "Progettazione, organizzazione, gestione e erogazione di convegni e corsi di formazione istituzionali e dipartimentali dell'ISS. Progettazione e erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica".

Per quanto concerne il supporto esteso a tutti i centri e dipartimenti ISS, è necessario ricordare che per tutte le manifestazioni già svolte viene effettuata una riunione di valutazione tecnico-organizzativa al fine di identificare aree di miglioramento della qualità da considerare per edizioni successive o nuove iniziative. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2010, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 74 corsi residenziali, per un totale di 1.910 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2010, sono stati organizzate 51 manifestazioni con un'affluenza di oltre 6.500 partecipanti.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha mantenuto diretti contatti con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (Referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS. La sede ISS situata in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule e sale riunione. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare nuove postazioni di lavoro. Sono stati inoltre ampliati gli spazi per l'archiviazione della documentazione corsi e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Il sistema informatico di prenotazione e gestione delle aule, già sperimentato nel 2009, è stato reso completamente operativo nell'anno 2010.

Per quanto concerne il supporto dell'URE a iniziative specifiche di strutture ISS, ASL, Regioni, Università e società scientifiche l'anno 2010 si è caratterizzato per le attività qui di seguito descritte.

Già dall'anno 2009 l'URE è stato inserito come unità operativa di un progetto formativo del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) per il finanziato dall'AIFA relativo ai farmaci orfani e l'accessibilità al trattamento delle malattie rare. In stretta collaborazione con il CNMR è stato

progettato e erogato nel 2010 un percorso di formazione rivolto ai membri delle Associazioni di pazienti con malattie rare e loro familiari sull'uso dei farmaci orfani. Il percorso è stato erogato in quattro edizioni per quattro aree geografiche diverse: Centro, Sud, Nord-Est e Nord-Ovest. In ogni area geografica il percorso è stato offerto con la collaborazione di centri di formazione di eccellenza: a Torino con il Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare (CMID, struttura complessa afferente alla ASL Torino 2) e con il Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia della Università di Torino (per area Nord-Ovest), a Pordenone presso il Centro di Documentazione e Formazione dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli (per area Nord-Est), a Roma presso il CNMR-ISS (per area Centro) e a Caltanissetta presso il, Centro per la formazione permanente e l'aggiornamento del personale del servizio sanitario della Regione Sicilia (CEFPAS, per area Sud). In Italia, corsi di formazione rivolti specificamente a pazienti con malattia rara, sono limitati. Organizzare un corso di formazione sui farmaci orfani e sulle problematiche relative all'accessibilità al trattamento nelle malattie rare ha consentito, quindi, di colmare un ritardo dell'Italia nei confronti di altri Paesi. La scelta di un corso di formazione per formatori garantisce, grazie all'effetto moltiplicativo sul territorio, un innalzamento del livello di conoscenze a disposizione dei soggetti interessati. Risulta in questo modo stimolato e agevolato il processo di condivisione/partecipazione delle Associazioni e dei pazienti nei processi decisionali di sanità pubblica, inerenti la definizione di obiettivi e priorità della ricerca e dell'assistenza nelle malattie rare con una ricaduta sul nostro sistema sanitario indubbiamente positiva.

Il corso ha incrementato le conoscenze dei pazienti/associazioni di pazienti con malattia rara sui farmaci orfani e ha sviluppato le competenze formative delle associazioni, al fine di organizzare percorsi formativi e attivare strategie di informazione per i loro soci. Il percorso ha previsto due sessioni residenziali intervallate da un *project work* sviluppato con l'assistenza a distanza di personale del CNMR e URE per l'elaborazione di un percorso formativo articolato da attivare nell'Associazione di appartenenza.

L'utilizzo in aula del PBL è stato mirato a produrre apprendimento efficace, sviluppo delle capacità di auto-formazione e di lavoro in team e a fornire un esempio attuale di metodo utilizzato a livello internazionale per la formazione dell'adulto. La letteratura di riferimento indica che i percorsi formativi che alternano periodi di studio e applicazione/riflessione sul lavoro sono in grado di modificare la performance del discente. Questo percorso formativo è stato quindi disegnato in conformità alle migliori evidenze della ricerca in ambito andragogico.

La collaborazione con il CNMR ha generato lo sviluppo congiunto di un corso destinato ai Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". Il corso risponde alle criticità del ritardo diagnostico, alla scarsa conoscenza della rete delle malattie rare a livello locale, regionale e nazionale e a migliorare le competenze di comunicazione medico-paziente nel delicato settore delle malattie rare. Il primo corso è stato erogato per medici della ASL Roma G. A inizio 2011 è prevista un'altra edizione per i medici della ASL di Arezzo e, inoltre, la Regione Sardegna ha manifestato interesse a questa iniziativa proponendo già nel maggio 2011 un convegno su tale argomento e eventuali azioni formative a seguire sia per i MMG che per i PLS in servizio che per quelli in formazione.

La diffusione in altre Regioni di questa attività di formazione potrà peraltro essere raggiunta con lo sviluppo di appositi manuali sviluppati dal CNMR in collaborazione con l'URE, sulla base di quali saranno formati in Istituto operatori regionali che potranno riproporre detti percorsi nella propria realtà con i dovuti e eventuali adattamenti. Un primo manuale, già in preparazione, tratta la tematica dell'acido folico. Un secondo potrà essere sviluppato per la diffusione e replica del corso sul "Sospetto diagnostico e comunicazione efficace" per i MMG e PLS.

In relazione al supporto tecnico-scientifico prestato a livello Regionale è stato siglato un accordo di collaborazione con la Regione Sardegna per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Il percorso formativo, già attivato nello stesso anno 2010, sarà continuato con una seconda fase nell'anno 2011 con una maggiore componente di supporto da parte di questo Istituto sui temi di accreditamento ECM, progettazione formativa sistemica, certificazione ISO 9001, sperimentazione della tecnologia FAD e sperimentazione di sistemi di valutazione di *follow up*. I temi di interesse per l'anno 2011 sono stati individuati grazie a una visita di studio presso l'URE promossa dalla Regione Sardegna con la partecipazione dei funzionari regionali preposti e dei dirigenti degli uffici formazione.

Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra Regione Lazio e l'ISS, il giorno 31 dicembre 2010 è iniziata l'erogazione in modalità FAD del "Corso di Perfezionamento in Gestione del Rischio", inserito. Il corso, della durata di sei mesi, è indirizzato ai risk manager delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e intende offrire agli stessi un supporto per promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi al fine di migliorare la qualità assistenziale nelle aziende sanitarie della Regione Lazio attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.

In relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda l'attivazione di un corso di formazione co-organizzato dall'URE e dalla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) erogato con il metodo PBL e mirato a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare. Il corso è stato organizzato in due edizioni (una presso ISS e una presso ASL Perugia) per rispondere all'elevato numero di domande di partecipazione. Per l'anno 2011 è ipotizzato lo svolgimento di un workshop presso l'Istituto con il coinvolgimento, oltre all'URE e al Centro di Todi, anche del Ministero della Salute e del Reparto di Salute Mentale del CNESPS-ISS.

Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2010, è stato completato un primo corso di FAD semestrale ad alta interazione e in modalità sincrona (aula virtuale) avvalendosi della metodologia del PBL, inserito nel percorso biennale di un Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna, in collaborazione con la FADOI e con il LIUC di Varese.

La preparazione dei contenuti del corso su "La continuità assistenziale" è stata richiesta a esperti del settore: figure professionali dell'SSN individuati in base a criteri di pertinenza con i temi trattati e a criteri geografici regionali. Ai docenti esperti che hanno aderito, sono state fornite linee guida per la preparazione dei materiali. Quanto prodotto (problema contenente le aree di stimolo per l'individuazione degli obiettivi di apprendimento, bibliografia, sitografia, materiali di lettura e tutorial) è stato valutato in base a criteri di pertinenza, fruibilità e attualità. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali didattici da utilizzare nei corsi FAD, sono stati prodotti una serie di file multimediali realizzati filmando le presentazioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione nella fase di studio individuale. Sono state aggiunti inoltre interviste al termine di ognuno dei quattro moduli sviluppati: il distretto, le cure a domicilio, il monitoraggio a distanza, il *case management*.

Il corso, semestrale, in ottemperanza alla letteratura, è stato sviluppato considerando la metodologia di formazione mista (residenziale e a distanza: associazione nota come *blended learning*). Dopo un periodo annuale di percorso residenziale tenutosi in sede fisica determinata, i partecipanti sono stati invitati a due giornate di formazione residenziale per definire le caratteristiche del corso FAD e visualizzare le caratteristiche della piattaforma. Sono stati

suddivisi quindi in cinque piccoli gruppi e hanno iniziato il percorso formativo a distanza, seguiti da un facilitatore per gruppo. I gruppi in base alle possibilità lavorative dei partecipanti si sono potuti avvalere di una modalità di fruizione: asincrona, caratterizzata da alta interazione tra i partecipanti (unità bisettimanali) e dal continuo supporto e stimolo del facilitatori, oppure di una modalità di interazione con aula virtuale.

L'incontro in aula virtuale (unità bisettimanali) ha previsto un primo momento formativo di discussione con individuazione di obiettivi specifici di apprendimento per ogni gruppo a inizio settimana cui fa seguito al termine della settimana successiva un'ulteriore sessione di aula virtuale caratterizzata dalle presentazione individuali delle soluzioni del problema proposto nella prima seduta e di seguito una discussione di gruppo per giungere ad una soluzione condivisa. I partecipanti, durante le due settimane, sono in contatto quotidiano tramite forum dedicato e chat. Ogni unità prevede sia per i gruppi in sincrono che per quelli in asincrono l'individuazione da parte dei partecipanti di materiale di lettura che grazie a votazioni di gruppo è scelto come materiale di lettura comune. Una valutazione tra pari delle soluzioni individuali è inoltre utilizzata per individuare la presentazione da cui partire per giungere, previo successive integrazioni, alla soluzione condivisa.

Ai partecipanti è offerto il supporto puntuale dei materiali preparati dai docenti esperti solo al termine del lavoro di gruppo, salvaguardando in tal modo l'integrità della metodologia PBL.

Il corso è stato offerto a 33 partecipanti e si è concluso nel 2010. La valutazione da parte dei partecipanti, inizialmente diffidenti nei confronti della metodologia PBL e della FAD, è stata al termine del corso di grande soddisfazione, dimostrando l'entusiasmo che la modalità d'interazione proposta nel percorso formativo aveva suscitato nel gruppo. Tutti i partecipanti hanno preso parte attivamente alle diverse fasi del corso, hanno superato con successo le prove di valutazione e hanno dichiarato la loro soddisfazione attraverso specifico questionario di valutazione della qualità percepita. Grazie agli ottimi risultati raggiunti, il corso Master è stato nuovamente finanziato dalla FADOI e sarà sviluppato nel corso del 2011-2012.

Nel corso del 2009-10 sono stati nuovamente attivati i tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle ALS. Il corsi semestrali offerti sono stati seguiti da 25 partecipanti. I partecipanti divisi in piccoli gruppi di apprendimento sono stati seguiti da un facilitatore per corso che ha stimolato la partecipazione e l'interazione nel gruppo di lavoro anche richiedendo la produzione di una soluzione bisettimanale da esporre ai colleghi per ciascun partecipante durante l'intero percorso formativo.

Il gruppo in formazione è stato monitorato durante il percorso formativo attraverso un questionario di gradimento *in itinere*, un'intervista e un questionario di gradimento terminale per valutare elementi positivi e criticità dei corsi offerti. Dei 25 partecipanti iscritti 14 hanno concluso il percorso formativo (56% degli iscritti). Il costo di partecipazione è stato di 1.100,00 euro a partecipante.

La piattaforma *Open source Moodle* è stata anche utilizzata nel corso del 2010 all'interno di due progetti Internazionali, in cui i gruppi di lavoro *in loco*, supportati da esperti internazionali, hanno potuto interagire attivamente attraverso Forum di discussione e scambio dei materiali prodotti condivisi attraverso gli strumenti resi disponibili sulla piattaforma.

In particolare nel progetto sviluppato in Liberia: "Potenziamento delle capacità formative del college di Medicina A.M. Dogliotti", il personale locale della Facoltà di medicina ha condiviso su piattaforma gli studi di analisi dei bisogni formativi, condotti nel paese da ricercatori locali supportati da ricercatori ISS.

La piattaforma è stata anche utilizzata per permettere lo svolgimento di un lavoro di gruppo a distanza con esperti internazionali che, in base agli studi di Analisi della Situazione condotta in Liberia, ha espletato un'analisi predittiva dei compiti minimi che un medico locale deve essere

in grado di svolgere nel paese nell'attuale contesto. I partecipanti che hanno condotto la "*Predictive Task Analysis*", poi utilizzata per la formulazione del nuovo curriculum formativo della Facoltà, sono stati 13, provenienti da USA, UE, paesi area WHO, oltre che Giordania e Egitto.

Anche nell'ambito del progetto finanziato dal *Debt SWAP* in Egitto "Costituzione di una *Governance Unit*" nel Governatorato di Alessandria è in uso la piattaforma per lo sviluppo a distanza di attività di formazione previste dal progetto.

Le attività dell'anno 2011 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività:

- *Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM. Il giorno 12/04/2011 l'ISS è stato formalmente accreditato come Provider ECM. L'ISS si era già dotato di un apposito Comitato Scientifico ECM (CSECM) sul finire dell'anno 2010 per ottemperare* alle procedure richieste per l'accreditamento. Il CSECM è costituito dal Presidente dell'Istituto e è composto da tre direttori di Dipartimento/Centro e coordinato dal Direttore dell'URE. Il CSECM valida il piano formativo annuale dell'Istituto per la successiva approvazione da parte degli organi ISS. Il CSECM riflette inoltre sulla funzione formativa dell'ISS e propone strategie di miglioramento. Nell'anno 2011 è stato proposto un meccanismo virtuoso di finanziamento di eventi formativi su fondi di ricerca corrente che potesse generare un ritorno delle risorse investite con l'applicazione delle tariffe già previste nel decreto di tariffazione dei servizi a terzi dell'ISS. Il meccanismo verrà sperimentato nell'anno 2012. Come richiesto dal sistema ECM, l'ISS ha provveduto a inviare entro la data del 30 ottobre 2011 il piano formativo previsto per l'anno 2012.
- Attività di formazione a livello nazionale in convenzione con il Ministero della salute:
  - nel 2011 è stata approvata, nel contesto del bando CCM, la proposta di progetto presentata dall'URE dal titolo: "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione".
  - Il progetto propone un'azione conoscitiva sull'assetto e le attività delle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione (Linea progettuale CCM n. 3) come rilevazione strutturata del fabbisogno di formazione che origini dalle strutture sanitarie regionali. Detta rilevazione porrà le basi per promuovere azioni formative dell'ISS rispondenti a detto fabbisogno.
  - Nel dicembre 2011 è stata siglata una convenzione tra ISS e il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico.
  - Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2010, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 74 corsi residenziali, per un totale di 1.910 partecipanti.
  - Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2010, sono state organizzate 51 manifestazioni con un'affluenza di oltre 6.500 partecipanti.
  - Nel mese di dicembre 2011 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2012.
  - Nel corso del 2011 l'URE è stato richiesto dalla Direzione Generale dell'Istituto di partecipare, di concerto con l'ufficio preposto alla formazione del personale, allo sviluppo di proposte di aggiornamento per il personale ISS.

- Nel 2011 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Nell'anno 2011 le tematiche sviluppate hanno riguardato i temi di accreditamento ECM, progettazione formativa sistemica, certificazione ISO 9001, sperimentazione della tecnologia FAD e sperimentazione di sistemi di valutazione di follow up.
- Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra la Regione Lazio e l'ISS, il giorno 31/12/2010 è iniziata l'erogazione in modalità FAD del "Corso di Perfezionamento in Gestione del Rischio". Il corso, della durata di sei mesi, erogato in collaborazione con l'Università LUM di Bari, è stato indirizzato ai risk manager delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e ha offerto agli stessi un supporto per promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi al fine di migliorare la qualità assistenziale nelle aziende sanitarie della Regione Lazio attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.
- Nell'ambito dell'accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) si è progettato un percorso di formazione per i MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL.
- La collaborazione con il CNMR dell'ISS ha generato nel 2010 lo sviluppo congiunto di un corso destinato ai MMG e PLS sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". Il primo corso è stato erogato a livello nazionale nel 2010 e, nel 2011, è stato ripetuto su richiesta della ASL di Arezzo per alcuni degli MMG e PLS che operano nel territorio di quella ASL.
- Sempre in relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda la collaborazione estesa alla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) per l'erogazione di due corsi nell'anno 2010 mirati a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare in altre Regioni.
- Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2011 ha avuto inizio la seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna in collaborazione con la FADOI, il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze.
- È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione degli studenti con laurea triennale e quinquennale.
- Sono proseguite nel 2011 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti Medical College rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.

- Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program), sono continuate nel 2011 le attività programmate dall' accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del Medical Research Institute (MRI) di Alessandria.

Nel corso del 2011 è stato acquisito e sperimentato dall'URE un sistema di gestione elettronico per la rilevazione delle presenze ai convegni.

## Sviluppi e attività dell'anno 2012

Le attività dell'anno 2012 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività:

– Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM.

Le attività di formazione dell'anno 2012 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta: gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2012 sono stati 68 dei quali sono stati svolti 67 eventi di cui 11 di tipo congressuale.

L'attività formativa effettivamente erogata ha previsto un assegnazione di crediti ECM ad un totale di 2.542 partecipanti e di 181 docenti/relatori.

Tra gli aventi diritto ai crediti ECM, la professione più rappresentativa è stata quella del Medico Chirurgo.

Nel mese di aprile 2013 scadranno i termini dell'accreditamento provvisorio, l'ISS è in attesa di ricevere la comunicazione ufficiale della visita di audit da parte dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), al fine di dare avvio alla nuova fase di accreditamento cosiddetto standard.

Attività di formazione dell'ISS

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2012, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 68 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.808 partecipanti.

Sono stati attivati due corsi FAD con un numero complessivo di 45 partecipanti per un corso svolto nell'anno 2012 e 300 partecipanti per un corso attivato nel 2012 e che proseguirà nel 2013 mantenendo ancora aperti i termini per l'iscrizione a nuovi iscritti fino a 2.000 unità.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2012, sono state organizzate 62 manifestazioni con un'affluenza di circa 7.500 partecipanti.

Nel secondo semestre 2012 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2013.

– Attività di formazione in collaborazione con Ministero della Salute, Regioni, ASL, strutture ISS, Università e Società scientifiche per l'anno 2012
  - Ministero della salute
    Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato a partire dal maggio 2012 con la identificazione dei responsabili regionali. Al progetto hanno per ora aderito 13 Regioni e una Provincia Autonoma

(PA). In data 28 settembre si è svolto il primo dei quattro Workshop previsti. I partecipanti hanno lavorato con l'ausilio del personale URE al raggiungimento dei seguenti obiettivi:
"Identificare il fabbisogno formativo prioritario generato dall'applicazione dei piani di prevenzione regionali con l'obiettivo finale di progettare attività di formazione istituzionale dell'ISS rispondenti a detto fabbisogno, caratterizzate da requisiti di formazione efficace per l'adulto e di fattibile applicazione a livello regionale.
"Identificare le tematiche di formazione continua in ordine prioritario relative all'applicazione dei piani di prevenzione regionali declinate in obiettivi formativi generali e specifici e relativi destinatari."
Dopo il workshop i partecipanti hanno continuato a lavorare a distanza grazie a una pagina web dedicata. Il prodotto atteso per l'inizio dell'anno 2013 consiste nella: i) identificazione di almeno cinque aree tematiche di sanità pubblica e relative priorità;
ii) identificazione degli obiettivi generali e specifici prioritari per ciascuna delle aree tematiche e destinatari afferenti alle aree di competenza dell'ISS.
La convenzione tra ISS e il Ministero della salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico siglata a fine 2011 ha visto, nell'anno 2012, la partecipazione del personale URE a una serie di seminari di alta specializzazione organizzati dal Ministero della Salute su tematiche di management dei servizi.
Il Ministero della Salute (Direzione Generale della prevenzione sanitaria) ha contattato l'ISS, tramite l'URE, per attivare una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una Joint Action della CE dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. In attesa della formalizzazione di tale collaborazione il personale dell'URE è stato invitato a partecipare al kick off meeting del progetto in programma ad Atene nei primi mesi del 2013. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri.

- Regione Sardegna

Nel 2012 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (già siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Le tematiche sviluppate hanno riguardato la formazione e la sperimentazione della tecnologia FAD per metter in grado i professionisti locali di sviluppare corsi FAD e/o di corsi *blended* (FAD + residenziale) in ambito regionale.
La collaborazione estesa alla Regione Sardegna in ambito formativo ha generato il coinvolgimento dell'ISS nell'organizzazione di due eventi a carattere regionale: un convegno sulle malattie rare e un convegno sul problema della celiachia entrambi con la collaborazione del Centro Nazionale Malattie Rare ISS. È stata inoltre attivata una convenzione specifica di formazione su tematiche di salute e ambiente con la ASL di Carbonia-Iglesias (vedi sotto) e, su richiesta della ASL di Lanusei, si è organizzato un corso breve di introduzione all'utilizzo del metodo didattico PBL.

- Regione Toscana

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM - Ministero della Salute della Regione Toscana dal titolo: "La vigilanza delle

malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato Scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. La prima riunione del Comitato Scientifico del progetto si è svolta il 20 novembre 2012 presso la Regione Toscana.

- ASL di Carbonia-Iglesias
  Nel 2012 i rispettivi responsabili scientifici dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia-Iglesias (Regione Sardegna) si sono incontrati per aggiornare alle presenti necessità gli obiettivi specifici e i contenuti delle attività in convenzione che hanno per scopo la formazione manageriale del personale del Dipartimento di prevenzione di quella ASL.
- ASL di Arezzo
  Nell'ambito dell'accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) si è collaborato alla erogazione di un percorso di formazione-azione per i MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL. Il percorso formativo è consistito in moduli residenziali e lavoro a distanza con l'applicazione di quanto appreso alla propria realtà lavorativa grazie alla stesura di un lavoro sul campo (Project Work). Sono stati prodotti dei documenti di riflessione su alcune tematiche di interesse locale (centrali a biomasse, inceneritori, discariche, cave e industria chimica) abbinate alle considerazioni degli MMG su quale possa essere il loro ruolo di informazione e relazione con cittadini e autorità locali e regionali. Il documento verrà presentato in un'apposita manifestazione nell'anno 2013.
- ASL di Perugia
  Sempre in relazione alla componente di attività in convenzione con le ASL, si ricorda la collaborazione estesa alla AUSL 2 di Perugia (Centro disturbi del comportamento alimentare di Todi) per l'erogazione di due corsi nell'anno 2010 mirati a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbo del comportamento alimentare in altre Regioni. A seguire si è cominciato a lavorare sull'organizzazione di una *Consensus Conference* Nazionale (CcDCA), che si è poi svolta a Roma presso l'ISS il 24 e 25 ottobre 2012. La CcDCA è stata promossa da URE e ASL 2 di Perugia con il patrocinio del Ministero della Salute. Scopo della Conferenza è stato quello di produrre raccomandazioni per una gestione appropriata dei DCA, sulla base della valutazione delle evidenze scientifiche sulle aree dell'epidemiologia, della prevenzione e dei modelli organizzativi, effettuata da un gruppo di esperti multidisciplinare e multiprofessionale. Sulla base di tali evidenze e degli elementi rilevanti emersi dal dibattito pubblico effettuato nel corso del primo giorno di lavori della Conferenza, una giuria multidisciplinare, composta da professionisti del settore e rappresentanti delle associazioni di familiari e utenti, ha elaborato un documento di consenso in cui sono riportate specifiche raccomandazioni sul tema, accompagnate dalle relative motivazioni scientifiche. Il documento verrà presentato e pubblicato nel 2013.

- Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping (FTD, Dipartimento del Farmaco, ISS).
  Il 29 ottobre 2012 si sono aperte le iscrizioni al Corso Master FAD Antidoping "La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping".
  Il Corso, completamente a distanza e gratuito, prevede un tempo di fruizione di 36 ore e è stato accreditato come evento complessivo per il rilascio di 36 crediti formativi ECM per le discipline "Medicina generale" e "Medicina dello sport".
  Il corso, a cui si accede attraverso la piattaforma di formazione a distanza dell'ISS, gestita dall'URE, sarà erogato fino al 29 giugno 2013 prevedendo un massimo di 2.000 partecipanti.
  La finalità del corso è la sensibilizzazione del personale dell'SSN, nelle specifiche figure professionali del medico di medicina generale e del medico sportivo, nei confronti dell'emergente fenomeno del doping.
  Il corso è stato organizzato dal Reparto di FTD del Dipartimento del Farmaco dell'ISS in collaborazione con l'URE, sulla base della convenzione sviluppata tra l'ISS e la Commissione per la Vigilanza sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) del Ministero della Salute. Al 31 Dicembre 2012 erano già registrati 300 iscritti.
- CNS-ISS
  Un accordo specifico è stato siglato con il Centro Nazionale Sangue (CNS) per il supporto allo sviluppo di un corso di formazione a distanza sul *Plasma Master File*.
- Università LIUC e FADOI
  Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2012 è stata implementata la seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna in collaborazione con la FADOI, il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze. La componente residenziale tenutasi presso il Campus universitario di Castellanza è stata offerta a 39 medici di Medicina Interna.
  La componente FAD in gestione all'URE ha avuto luogo nel periodo intercorso tra marzo e settembre 2012 e ha avuto per tema la continuità assistenziale. Tale componente è stata sviluppata in base al metodo formativo PBL e si è articolata in quattro moduli. La didattica è stata organizzata in gruppi di lavoro che hanno avuto modo di incontrarsi e collaborare previo l'uso di un'aula virtuale in sincrono o dello spazio web in asincrono in base alle soggettive esigenze dei singoli partecipanti. Sono stati impiegati dei facilitatori per promuovere l'apprendimento dei sei gruppi di studio.
  Il personale ISS ha prodotto le linee guida per la preparazione dei materiali consegnati ai docenti esperti dei vari temi affrontati e delle linee guida fornite ai partecipanti.
  La produzione dei materiali del corso è stata gestita da personale dell'URE attraverso l'identificazione di esperti sui diversi temi scelti in base alla esperienza effettiva di lavoro all'interno della propria ASL o della propria struttura di appartenenza dell'SSN.
  Il corso ha previsto, per la prima volta in ambito universitario, una valutazione incentrata oltre che su di una componente quantitativa (MCQ) anche su una componente più squisitamente qualitativa che, in base a criteri predefiniti, ha previsto la valutazione della capacità, di ogni piccolo gruppo, di risolvere specifici problemi/casi didattici affrontati durante il corso.

- Università Sapienza di Roma
  È continuata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio, stage e supervisione con la partecipazione nel 2012 di due studenti rispettivamente con laurea triennale e quinquennale. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale (di durata variabile a seconda del tipo di laurea posseduta) nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.
- Università degli Studi di Salerno
  È stato siglato un accordo di collaborazione con il Centro Interdipartimentale per la Ricerca di Diritto, Economia e Management della Pubblica Amministrazione dell'Università degli Studi di Salerno, CIRPA. Costituiscono obiettivi primari del CIRPA: i) sviluppare iniziative di ricerca e intervento, anche in partenariato con altri enti e/o organismi di rilievo nazionale, comunitario e internazionale, in merito alle problematiche gestionali e manageriali delle amministrazione pubbliche in generale, e delle aziende sanitarie e ospedaliere in particolare; ii) organizzare convegni, corsi, seminari e conferenze sulle tematiche di suo interesse, anche in collaborazione con altri Centri dell'Università di Salerno e con le altre Università italiane e straniere, con associazioni, istituti e enti pubblici e privati, italiani e stranieri; iii) svolgere attività di consulenza in favore di aziende e enti pubblici; iv) concorrere ad organizzare corsi per l'alta formazione ai fini del conseguimento di dottorati di ricerca e di master universitari di primo e di secondo livello, di diplomi di specializzazione sulle tematiche di suo interesse. Il CIRPA concorre a organizzare i corsi di alta formazione del Master Universitario di II livello in Direzione delle Aziende e delle Organizzazioni Sanitarie, denominato Master DAOSan, che si propone come percorso di alta formazione manageriale per i professionisti del settore sanitario.
  Oggetto del presente accordo quadro con l'ISS è la collaborazione istituzionale, di natura tecnico-scientifica, tra le due parti, finalizzata a promuovere e alimentare percorsi di ricerca innovativi da implementare sia a livello nazionale che internazionale. Oggetto di tali ricerche è lo studio delle principali problematiche manageriali e organizzative in ambito sanitario, in grado di supportare la programmazione e gestione delle strutture dell'SSN. L'accordo intende inoltre promuovere lo sviluppo nell'ambito della salute pubblica di percorsi formativo-informativi basati su metodi didattici innovativi (andragogici), tra cui il PBL. Qualora, inoltre, sia ritenuto necessario, le attività di formazione saranno realizzate attraverso tecnologie di FAD.

## Attività di formazione a livello internazionale

*Liberia*

Sono proseguite nel corso del 2012 le attività inerenti l'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al

momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei quattordici anni di guerra civile conclusasi nel 2003.
Nel corso dell'anno 2012 si è proseguito con il disegno dei nuovi curricula formativi definiti dal progetto stesso e relativi ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia.

*Tanzania*

È stato siglato un accordo di collaborazione scientifica con la Fondazione Ivo de Carneri (FIDC). FIDC è una Organizzazione non Governativa la cui missione è "la promozione dei piani di lotta alle malattie parassitarie e infettive nei Paesi in via di sviluppo (PVS) con particolare riguardo all'impatto sociale e economico delle stesse e l'incremento degli studi di parassitologia". Svolge attività di cooperazione internazionale nell'isola di Pemba-Zanzibar (Repubblica Unita di Tanzania), sulla base di accordi ufficiali con il Ministero della Salute locale; il progetto principale è attualmente il Laboratorio di sanità pubblica "Ivo de Carneri" (LSP-IdC). La Fondazione Ivo de Carneri promuove presso il LdSP-IdC la formazione degli operatori sanitari con corsi di formazione e borse di studio, e degli studenti universitari e dottorandi con stages formativi.

Oggetto del presente accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per sviluppare, promuovere e implementare percorsi formativo-informativi nell'ambito della salute pubblica con metodi didattici innovativi (andragogici) e comprendendo anche, quando ritenuto necessario, tecnologie di FAD e attività di ricerca.

*Egitto*

Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze dell'MRI di Alessandria. In particolare il progetto persegue lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. Nel 2012 si è organizzato e condotto il corso in *Health Governance* per il personale selezionato che costituirà la futura *Health Governance Unit* a supporto del processo di riforma sanitaria del Paese. Il corso ha utilizzato il PBL come metodo di apprendimento e si è articolato in otto moduli.

## Strutture per la formazione in ISS e in URE

Nel corso del 2012 è stata studiata l'acquisizione di un servizio esterno di video streaming che permetterà di vedere in diretta web, e quindi usufruibile in tutto il mondo, le conferenze nazionali e internazionali più importanti che si tengono nelle Aule Convegni dell'ISS, permettendo la visione dell'evento oltre che ai partecipanti presenti in sede, anche a chiunque voglia assistere alla conferenza tramite la diretta streaming.

Servizi inclusi nel canone annuo per la trasmissione eventi in diretta streaming:

- un canale dedicato, h24 x 365 giorni/anno per la trasmissione eventi in diretta streaming;
- un Encoder video dedicato e trasportabile tra le varie aule (con ingresso BNC, S-Video, Audio);
- Banda: max 896 Kb (800 video + 96 audio stereo);
- statistiche utenti connessi, max 1.000 utenti contemporanei;

- supporto alla configurazione dell'encoder, con eventuali upgrade del prodotto e sostituzione in caso di guasto;
- registrazione dell'evento effettuata dall'encoder;
- area web dedicata alla fruizione dell'evento in streaming da parte degli utenti e supporto alla configurazione con inclusione dell'area web all'interno del sito dell'ISS, gestione della scaletta degli interventi, pubblicazione, modifica, evidenza intervento in corso, con la possibilità di pubblicazione dei documenti (slide) in tempo reale o a fine intervento per la fruizione da parte dell'utente.

Nell'anno 2012 in Aula Bovet sono state apportate modifiche ottimizzando il cablaggio audio video con nuove dotazioni tecnologiche che comprendono tra l'altro l'installazione di un nuovo proiettore per video proiezioni e di una telecamera professionale brandeggiabile per registrazioni video.

Inoltre è stata sostituita la telecamera brandeggiabile che permette le registrazioni video in Aula Pocchiari.

## Attività di formazione dell'ISS Anno 2013

*Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM*

Nel mese di aprile 2013 sono scaduti i termini dell'accreditamento provvisorio, l'ISS è in attesa di ricevere la comunicazione ufficiale della visita di audit da parte di AGENAS, al fine di dare avvio alla nuova fase di accreditamento cosiddetto standard.

Le attività di formazione dell'anno 2013 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. E' stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta:

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2013 sono stati 34, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 24.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2013, è stato pari a 51 eventi di cui 15 di tipo congressuale.

I dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto sono descritti nelle due tabelle a seguire:

| PARTECIPANTI (CUMULATIVO) | |
|---|---|
| NUMERO | TIPO |
| 2 | RELATORE |
| 2348 | PARTECIPANTE |
| 132 | DOCENTE |

| PARTECIPAZIONI DISTINTI | |
|---|---|
| NUMERO | TIPO |
| 2 | RELATORE |
| 2071 | PARTECIPANTE |
| 93 | DOCENTE |

*Nella prima tabella i partecipanti/docenti sono descritti in maniera cumulativa con la partecipazione a più eventi. Nella seconda tabella ogni partecipante/docente è stato considerato una sola volta nel corso dell'intero anno.*

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2013, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 61 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.734 partecipanti.

Nell'anno 2013 sono stati attivati due corsi FAD che termineranno a fine marzo 2014 e che al momento registrano un numero totale di 70 partecipanti; si è inoltre svolto un corso FAD iniziato alla fine del mese di ottobre 2012 e terminato a fine giugno 2013, il quale ha registrato un numero complessivo di 1.083 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2013, sono state organizzate 59 manifestazioni con un'affluenza di circa 6.000 partecipanti.
Nel mese di dicembre 2013 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull' SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2014.

*Attività di formazione in collaborazione con Ministero della salute, Regioni, Aziende sanitarie, strutture ISS, Università e società scientifiche.*

*Ministero della Salute*

Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato a partire dal maggio 2012 con la identificazione dei responsabili regionali. Al progetto hanno aderito 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma. Nel corso del 2013 si sono svolti regolarmente i due workshop previsti (il n. 2 e il n. 3) che si prefiggevano i seguenti obiettivi:

- Identificare strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni.
- Identificare potenziali strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale.

Sono stati abbozzati due percorsi formativi (come risultato atteso dal progetto) attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:

- Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/97 orientato alla prevenzione.
- Percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

L'ultimo workshop (n. 4) è previsto per il gennaio 2014 e il convegno conclusivo per il febbraio 2014.

Il Ministero della salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della CE dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Come preparazione alla stesura del contratto, il Capo Ufficio dell'URE è stato invitato a partecipare al *Kick-Off Meeting* del progetto svoltosi ad Atene nei primi mesi del 2013.

Nell'ottobre 2013 è stato organizzato con il Ministero della salute (Direzione Generale della Prevenzione) il convegno "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" allo scopo di valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla suddetta conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012, promossa dall'ISS e dalla AUSL 1 Regione Umbria, con il patrocinio del Ministero della salute. Nel corso del convegno è stato illustrato il quadro nazionale sui DCA e lo stato dell'arte regionale riguardante i) l'attivazione di tavoli tecnici regionali per il recepimento delle raccomandazioni della Cc ii) l'inclusione dei

DCA nei piani strategici e operativi regionali iii) la promozione di iniziative di formazione e/o informazione sui DCA, nelle 15 Regioni e nella P.A. di Trento che hanno risposto all'indagine di valutazione promossa dall'URE/ISS e coordinata dal GISM Liguria. I responsabili di alcuni centri DCA aziendali nelle macroregioni del Nord, del Centro e del Sud hanno illustrato le attività dei centri e i progetti attivati per contrastare i DCA. Infine, sono state presentate le prospettive di intervento dell'ISS sul tema dei DCA in termini di formazione, ricerca epidemiologica e attivazione di un network tecnico scientifico nazionale con possibile apertura anche internazionale.

È stato rinnovato, su richiesta del Ministero della salute, il documento di accordo tra ISS e il Ministero della salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico siglata a fine 2011 ha visto, nell'anno 2013, la partecipazione del personale URE a una serie di seminari di alta specializzazione organizzati dal Ministero della salute su tematiche di management dei servizi.

*Regione Piemonte*

La Regione Piemonte con propria determina del 19 giugno 2013 ha istituito un corso di formazione denominato "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di direzione di Struttura Complessa" organizzato da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'Istituto Superiore di Sanità.

Il progetto formativo ha come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse. L'attività formativa consentirà ai partecipanti d acquisire le competenze utili a gestire e risolvere problemi organizzativi, economici e gestionali ed a conoscere ed utilizzare gli strumenti di valutazione degli esiti delle scelte intraprese anche in termini di qualità dei servizi erogati.

La prima edizione del corso è già stata attivata nel mese di dicembre 2013 con l'adesione di 30 partecipanti provenienti da strutture del servizio sanitario della Regione Piemonte e si concluderà nell'aprile 2014.

*Regione Sardegna*

Nel 2013 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (già siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. La collaborazione ha incluso diversi incontri relativi allo sviluppo del sistema ECM regionale come utile scambio tecnico-scientifico per il futuro ruolo di provider standard dell'ISS .

*Regione Toscana*

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute della Regione Toscana dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Durante l'anno 2013 si è prospettata l'organizzazione di un workshop in ISS per delineare i requisiti del sistema informativo delle case della salute e, a seguire, disegnare ed attuare un corso di formazione generalizzabile alle

Regioni che hanno attivato strutture similari alla casa della salute. Workshop e corso sono programmati per l'anno 2014.

*ASL di Carbonia*

Nel 2013, nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia (Regione Sardegna), è stato organizzato e condotto un "Progetto di sviluppo delle competenze manageriali e progettuali per la tutela della salute pubblica" nel Dipartimento di Prevenzione della ASL di Carbonia. Il progetto, finalizzato a sviluppare competenze di progettazione, gestione e valutazione di interventi per la tutela della salute pubblica, ha previsto un percorso di formazione-azione con un primo incontro in plenaria con i partecipanti, un periodo di Formazione sul Campo (FSC) con sviluppo di progetti di intervento (*Project Work*) a cura di gruppi di lavoro costituiti durante la prima giornata residenziale e un incontro finale in plenaria, a distanza di sei mesi dal primo incontro, per la presentazione dei progetti sviluppati dai gruppi di lavoro. Il percorso formativo ha coinvolto tutti gli operatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL ricompresi nelle Aree di Sanità Pubblica e Veterinaria, SIAN e SPRESAL, per un totale di 70 unità. Il progetto ha consentito di focalizzare l'attenzione sugli aspetti del Piano Nazionale della Prevenzione miranti a migliorare la costo-efficacia dell'organizzazione, sul modello di gestione adottato dal Piano Regionale della Prevenzione, sullo sviluppo di un metodo di programmazione partecipata che contrasti il lavoro "a compartimenti stagni" e che, al contrario, si incentri su un modello a rete con una cabina di regia che assicuri una conduzione integrata e coerente dei progetti e che valorizzi le funzioni di promozione della salute.

*ASL di Arezzo*

Nell'ambito dell'accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) sono stati effettuati incontri con il Presidente SIASS per delineare future attività di collaborazione sempre nell'ambito della formazione su tematiche di salute e ambiente.

*Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping (Dipartimento del Farmaco, ISS)*

Il Corso Master Antidoping erogato in modalità e-learning "La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping", è stato organizzato dal Reparto di Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Ufficio Relazione Esterne dell'ISS, in base alla convenzione sviluppata tra l'ISS e la "Commissione per la Vigilanza sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive" (CVD) del Ministero della Salute.

Il Master si è posto come finalità la formazione dei professionisti sanitari esperti in tematiche inerenti la prevenzione del doping e la tutela della salute nelle attività sportive.

Il Corso, Master, suddiviso in 4 Moduli didattici, è stato articolato su 12 Unità relative ai seguenti argomenti:

Modulo 1 - Inquadramento generale del fenomeno doping

Modulo 2 - Farmaci e sostanze vietate nell'attività sportiva

Modulo 3 - I percorsi diagnostici e i controlli antidoping

Modulo 4 - Le strategie per la prevenzione del doping

Il Corso è stato offerto gratuitamente agli MMG, a Medici specialisti di Medicina dello Sport tesserati Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) e a Medici dello Sport dell'SSN. L'evento formativo è stato accreditato per il rilascio di 36 crediti ECM.

L'approccio formativo che ha caratterizzato il corso è il risultato di una rielaborazione del metodo didattico per adulti promosso dall'ISS in funzione dei nuovi media e rappresenta il punto di forza delle attività formative a distanza.

Il metodo didattico adottato si è ispirato ai principi dell'apprendimento per problemi, cioè il PBL, che si caratterizza per essere il motore di un processo di apprendimento che i singoli partecipanti attivano anche attraverso la definizione di propri obiettivi di apprendimento specifici e la comprensione e soluzione di un problema, ispirato al contesto professionale dei partecipanti.

Il problema è stato finalizzato a stimolare i partecipanti al confronto con le proprie esperienze professionali e conoscenze pregresse e all'identificazione dei bisogni formativi personali in relazione alla problematica proposta. Attraverso lo studio del materiale didattico selezionato dagli esperti e la ricerca di ulteriore materiale scientifico per raggiungere i propri obiettivi di apprendimento, i partecipanti hanno acquisito nuovi elementi di conoscenza e nuove capacità per la risoluzione del problema stesso.

Le domande poste alla fine del caso, hanno orientato il processo di apprendimento verso un approccio applicativo e le parole chiave fornite hanno stimolato la ricerca autonoma di materiale di studio.

Il corso è stato erogato grazie alla piattaforma open source di formazione a distanza dell'Istituto, eduiss.it, gestita dall'Ufficio Relazioni Esterne. Il corso è stato strutturato per un basso livello di interazione, in modalità asincrona.

Il corso ha avuto 1.083 partecipanti iscritti che hanno avuto la possibilità di accedere all'intero percorso dimostrando di possedere tutte le caratteristiche richieste di ordine tecnologico e/o professionale. 617 sono stati i partecipanti che lo hanno concluso con successo ottenendo i relativi crediti ECM previsti. Il Corso è stato complessivamente valutato bene dai partecipanti.

La valutazione della qualità percepita di tutti i moduli mette in evidenza un generale apprezzamento dei principali aspetti didattici proposti, sia in quanto a chiarezza degli obiettivi, qualità educativa, efficacia dell'intervento formativo, tempo dedicato rispetto alle ore di impegno previste, qualità del supporto tecnico, qualità della piattaforma.

Sono state inoltre raccolte osservazioni in merito a punti di forza e criticità del corso master.

Gli aspetti positivi identificati dai partecipanti sono stati in particolare sull'utilità dell'argomento trattato e quindi della rilevanza, l'apprezzamento per la qualità e il grado di aggiornamento del materiale proposto, il generale interesse suscitato dai moduli. Anche gli aspetti più tecnici sono stati apprezzati, quali la chiarezza della struttura, delle istruzione, degli obiettivi, dei materiali, delle informazioni offerte dai moduli; e più in generale la modalità di Formazione a Distanza, che ha consentito una facilità di fruizione dalla propria abitazione o postazione di lavoro, secondo una tempistica più adatta alle proprie esigenze, e con la possibilità di consultare il materiali anche off-line.

Nel corso dell'erogazione del corso è stato inoltre effettuato un tutoraggio dei partecipanti che mostravano difficoltà tecniche nella gestione del percorso formativo o intervenendo in risoluzione di problematiche tecniche che non permettevano all'utente di andare avanti ma che non venivano segnalati all'apposita segreteria tecnica. Questa attività ha permesso a decine di partecipanti di portare avanti con successo il proprio percorso formativo.

Il Master è stato offerto sul territorio nazionale ed ha ricevuto iscrizioni da professionisti di quasi tutte le regioni italiane (unica eccezione il Trentino Alto Adige) ed è stato possibile accedere al corso anche dall'estero (con due i partecipanti residenti in Svizzera che hanno partecipato al corso).

*CNS-ISS*

Un accordo specifico è stato siglato con il Centro Nazionale Sangue per il supporto allo sviluppo di un corso di formazione a distanza sul Plasma Master File.

*FADOI*

All'interno di un accordo di collaborazione tra ISS e Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) che ha previsto la realizzazione di due corsi e-learning, è stata avviata una sperimentazione diretta a facilitare i docenti nella fase di preparazione di materiali appropriati al contesto didattico del PBL in Moodle. I docenti hanno così lavorato a distanza, usando gli strumenti messi a disposizione dalla piattaforma utilizzata per l'erogazione dei corsi stessi.

I docenti, medici specialisti in medicina interna e infermieri professionali, già partecipanti a corsi e-learning con il PBL e/o precedentemente formati sul PBL stesso, hanno potuto sfruttare le opportunità di confronto e di condivisione tra pari che caratterizzano sia il PBL, sia l'ambiente costruttivista di Moodle, costruendo i percorsi formativi tramite l'utilizzo delle risorse della piattaforma, come forum, database, feedback, wiki, all'interno dello stesso spazio destinato ai futuri corsi.

Attraverso lo scambio di conoscenze, la definizione e la ricerca condivisa delle soluzioni didattiche e contenutistiche più appropriate, i docenti hanno acquisito progressivamente e rapidamente autonomia tecnologica e metodologica, pur avvalendosi della continua supervisione dei metodologi dell'ISS.

Tab. 1. Modello di costruzione collaborativa di un corso PBL-FAD.

| Fasi costruzione corsi PBL a distanza | Strumenti di Moodle utilizzati |
|---|---|
| Identificazione degli obiettivi di apprendimento che guidano la costruzione del corso in relazione alla problematica proposta. | Scambio attraverso forum per l'identificazione degli obiettivi di apprendimento. Selezione di quelli prioritari attraverso feedback. |
| Costruzione del problema: formulazione dello scenario e del caso da presentare all'inizio del percorso formativo. | Scambio attraverso forum per condivisione sulla struttura di massima del problema. Stesura tramite Wiki. |
| Ricerca e produzione di materiale didattico: raccolta, condivisione nel gruppo e selezione dei materiali coerenti con gli obiettivi di apprendimento, che devono fornire le informazioni utili per arrivare a una possibile soluzione del problema. | Caricamento dei materiali raccolti nel database, loro valutazione attraverso un feedback per selezionare quelli di maggior rilevanza da proporre all'interno dei corsi. La ricerca può avvenire tramite un blocco RSS, impostando dei criteri di ricerca sulle principali banche dati sanitarie. |
| Costruzione dei materiali di supporto: elaborazione della bibliografia e sitografia di riferimento. Stesura di una dispensa didattica che fornisce la sintesi delle principali tematiche affrontate nel corso. | Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni. Caricamento dei link tramite database strutturato come ambiente di bookmarking. Stesura della dispensa tramite Wiki. |
| Costruzione della soluzione al problema: presentazione di una soluzione al problema che deve servire ai partecipanti per il confronto con quelle da loro prodotte. | Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni.<br>Stesura della soluzione tramite Wiki. |
| Elaborazione delle domande per il test di valutazione: definizione dei quesiti della prova finale coerentemente con gli obiettivi di apprendimento. | Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni. |

Nell'arco di tre mesi (gennaio – marzo 2013) sono stati così progettati ed efficacemente costruiti due corsi in modalità e-learning (erogazione marzo 2013 - marzo 2014), accreditati ECM:

"Professione case manager". Obiettivi formativi:

- Definire le caratteristiche del paziente fragile e a rischio di dimissione difficile
- Identificare gli elementi essenziali che permettono una valida integrazione tra ospedale e territorio
- Descrivere ruolo e funzioni del personale sanitario ospedaliero e territoriale nell'attivazione dei servizi necessari a una dimissione appropriata
- Descrivere le procedure caratterizzanti l'interazione e la comunicazione tra medico ospedaliero e medico di medicina generale ai fini di una corretta dimissione

"La continuità assistenziale". Obiettivi formativi:

- Descrivere il ruolo del Case Management nel percorso clinico-assistenziale del paziente affetto da Stroke in fase acuta
- Descrivere le caratteristiche del percorso clinico-terapeutico assistenziale per pazienti affetti da Stroke
- Definire gli elementi essenziali per la valutazione della qualità e dell'efficienza dell'assistenza erogata attraverso il Case Management sia nell'ottica della presa in carico dei pazienti sia dell'organizzazione dei servizi.

Entrambi i corsi, diretti a tutte le professioni sanitarie, richiedono ai partecipanti un impegno di 16 ore e hanno previsto l'interazione con un facilitatore e con gli esperti su alcuni dei passi del PBl.

Nello specifico, ai partecipanti è richiesto di: analizzare il problema e di individuare i propri obiettivi di apprendimento e di caricarli in piattaforma (feedback formativo del facilitatore); preparare una soluzione del problema (1° prova certificativa, valutazione da parte degli esperti); superare un test a risposta multiple (2° prova certificativa).

I due corsi per la tipologia dell'offerta formativa attiva offrono 1,5 crediti per ogni ora di fruizione ovvero il completamento di ognuno dei due corsi da diritto al rilascio di 24 Crediti formativi.

L'offerta dei corsi ha avuto inizio a partire dal 23 Marzo 2013 e si protrarrà fino al Marzo 2014.

I corsi sono stati offerti a pagamento per la cifra di euro 80 ciascuno, per il recupero di parte dei costi sostenuti per la preparazione dei materiali, gestione della piattaforma e facilitazione del processo formativo.

Al 31 Dicembre 2013 il numero di iscritti era di 23 per "Professione case manager" di cui 5 avevano già terminato il corso e di 20 per "La continuità assistenziale" di cui 9 avevano già terminato il corso.

Corso FAD "Terapie educative del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva – E' iniziata una collaborazione con il Dipartimento del Farmaco" – Reparto di farmacodipendenza, tossicodipendenza e Doping per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.

Corso FAD "Scenari di sistemi integrai: la promozione della salute e la gestione delle patologie croniche in età adulta" – E' iniziata una collaborazione con il Centro per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.

Corso FAD "Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita" – E' iniziata

una collaborazione Dip. BCN - Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.

*Università La Sapienza*

È continuata la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione con la partecipazione nel 2013 di due studenti rispettivamente con laurea triennale e quinquennale. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale, di durata variabile a seconda del tipo di laurea posseduta, nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Nel corso del 2013 è stato organizzato il III seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica, nell'ambito della collaborazione esistente tra l'Università "Sapienza" e l'Istituto.

L'organizzazione dell'evento che ha visto la presenza di oltre cento ospiti in aula Bovet è avvenuta grazie all'attiva collaborazione e alla capacità organizzativa dei dottorandi del triennio e si è incentrata sui temi dell'integrazione e della ricerca, ponendo in risalto l'approccio multidisciplinare della Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2012/2013, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

Letture magistrali sono state tenute dal Dr. Stefano Vella: "Dalla Lotta all'AIDS alla salute Globale", e dal Dr. Salvatore Geraci su: "La sanità pubblica come frontiera dell'inclusione. L'evento coorganizzato tra le due Istituzioni è stato aperto e concluso dalla Direzione Scientifica dell'evento nelle persone del Dr. Giovanni De Virgilio e del Prof. Gianfranco Tarsitani. Specifica pubblicazione contente gli abstract di tutti le linee di studio è stata distribuita ai partecipanti.

*Università degli Studi di Salerno*

A seguito dell'accordo di collaborazione siglato nel 2012 con il Centro Interdipartimentale per la Ricerca di Diritto, Economia e Management della Pubblica Amministrazione dell'Università degli Studi di Salerno, CIRPA, è stato organizzato in loco un corso per l'utilizzo del metodo didattico Problem Based Learning applicato a percorsi di formazione manageriale in sanità.

## Attività di formazione a livello internazionale

*Liberia*

Sono proseguite nel corso del primo trimestre del 2013 le attività inerenti l'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti Medical College rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.

Nel corso dell'anno 2013 la Facoltà, in base al nuovo curriculum sviluppato grazie al progetto ed approvato dal Senato Accademico dell'Università della Liberia, ha proseguito il disegno dei corsi formativi definiti dal progetto stesso e relativi al quinto anno del corso di laurea in medicina e chirurgia.

Nel mese di marzo è stata condotta una missione che ha permesso di concludere tutti i rapporti esistenti con i visiting professors e il personale in loco.

Il primo aprile 2013, concluso il periodo di proroga non onerosa, è stato richiesta proroga ulteriore che non è stata concessa dal Ministero Competente. Il progetto è quindi concluso per quanto in gestione all'Istituto Superiore di Sanità.

Con i fondi ricevuti della prima tranche di progetto 1.637.974,80 (dei 2.718.504,80 previsti) lo stato di avanzamento del progetto al 31 Marzo 2013 era il seguente:

Obiettivo Specifico 1: Migliorare gli standard formativi, d'insegnamento, dei corsi e delle strutture di supporto del Dogliotti College of Medicine;

- Risultato 1.1 Curriculum del Dogliotti College of Medicine revisionato, aggiornato e reso funzionale (risultato conseguito).
- Risultato 1.2 – Aggiornamento dei moduli di insegnamento (risultato conseguito per le Annualità I, III, solo parzialmente per gli anni II IV e V).
- Risultato 1.3 – Selezione dei professori in visita (risultato conseguito).
- Risultato 1.4 – Programma di formazione per i professori della facoltà (risultato conseguito, da proseguire).
- Risultato 1.5 – Programma di formazione all'estero per i docenti del Dogliotti college (risultato conseguito solo parzialmente).
- Risultato 1.6 – Laboratori didattici e biblioteca resi funzionali e operativi (risultato conseguito per la biblioteca da sviluppare per i laboratori didattici).
- Risultato 1.7 – Identificazione e formazione del personale tecnico (risultato conseguito solo parzialmente).
- Risultato 1.8 – Miglioramento del sistema trasporti del college (risultato conseguito).

Obiettivo Specifico 2: Disponibilità di edifici ristrutturati resi fruibili (agli studenti)

- Laboratorio (attività portata a compimento).
- Edificio Accademico (attività portata a compimento).
- Dormitorio maschile (attività portata a compimento).
- Guest House (costruzione portata a compimento, fornitura degli arredi portata a compimento con fondi dell'ateneo).
- Mensa (attività da implementare).

*Tanzania*

È stato siglato un accordo di collaborazione scientifica con la Fondazione Ivo de Carneri (FIDC). FIDC è una Organizzazione non Governativa la cui missione è "la promozione dei piani di lotta alle malattie parassitarie e infettive nei PVS con particolare riguardo all'impatto sociale ed economico delle stesse e l'incremento degli studi di parassitologia". Svolge attività di cooperazione internazionale nell'isola di Pemba-Zanzibar (Repubblica Unita di Tanzania), sulla base di accordi ufficiali con il Ministero della salute locale; il progetto principale è attualmente il Laboratorio di sanità pubblica "Ivo de Carneri" (LSP-IdC). La Fondazione Ivo de Carneri promuove presso il LdSP-IdC la formazione degli operatori sanitari con corsi di formazione e borse di studio, e degli studenti universitari e dottorandi con stages formativi.

Oggetto del presente accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per sviluppare, promuovere e implementare percorsi formativo-informativi nell'ambito della salute pubblica con metodi didattici innovativi (andragogici) e comprendendo anche, quando ritenuto necessario, tecnologie di formazione a distanza (FAD) e attività di ricerca.

*Egitto*

Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2013 si è completato il corso in Health Governance per il personale selezionato che costituirà la futura Health Governance Unit ed è stata svolta una visita di studio presso strutture sanitarie di particolare rilevanza nel nostro Paese nei vari livelli del sistema sanitario (nazionale: Ministero della Salute e Agenas; regionale: Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna; locale: Azienda Sanitaria Locale di Vercelli; Azienda Ospedaliera di Ferrara). Il corso è stato replicato dalla Health Governance Unit con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (Problem-Based Learning ).

### Strutture per la formazione in ISS e in URE

Nel corso dell'anno 2013 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule:
URE 1 è stata trasferita la Videoconferenza (URE 2) con le relative linee ISDN, e realizzato un cablaggio per collegamento diretto sul tavolo relatore di connessioni USB per collegare una eventuale Webcam o Pen drive.
Sono stati installati alcuni PC di Backup (nel caso malfunzionamento del PC principale dell'aula) nelle principali Aule Pocchiari, Bovet, Marotta e G.B. Rossi.
Sul palco relatori delle Aule Bovet e Rossi sono stati installati dei nuovi doppi monitor per facilitare la visione delle diapositive.

## Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza scientifica in molte aree. La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei Paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

Pertanto l'ISS ha promosso un'ampia attività di valorizzazione dei risultati di ricerca che ha portato alla creazione di un ricco portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

*Proprietà Intellettuali*

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 Dic. 2012, risulta essere composto da 66 famiglie di brevetti / domande di brevetto per un totale di 296 brevetti/domande

di brevetto a livello internazionale; di queste ben 38 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti. Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali. Le famiglie di brevetto sono di seguito brevemente descritte per aree di applicazione.

*Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*

- La famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; il vaccino terapeutico Tat è stato sperimentato in Italia, in uno studio di fase II, su 168 pazienti trattati con terapie anti-retrovirali combinate (Highly Active AntiRetroviral Therapy – HAART) e ha confermato sorprendente attività di immunoricostituzione particolarmente marcata i soggetti con un sistema immune più compromesso. L'analisi intermedia a 48 settimane è stata pubblicato dalla rivista PLoS ONE nel 2010. Uno studio di Fase II è stato iniziato nel gennaio 2012 in Sud Africa e è attualmente in corso con circa 200 patienti arruolati. Nel novembre del 2012 in una pubblicazione su PLoS ONE è stato svelato il meccanismo di azione della proteina Tat e in particolare le ragioni per cui la vaccinazione con Tat è essenziale per l'efficacia preventiva e terapeutica contro l'HIV;
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di buona pratica di fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) di prodotti cellulari; domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.

*Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*

Nel corso del 2013 è continuata, con risultati incoraggianti, la ricerca di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti coperte da domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni innovative per tale uso.

*Tecnologie oncologiche*

- biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone;
- cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
- terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico;
- monoclonali per l'imaging diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.

*Tecnologie per malattie infettive*

- una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina;
- una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da Candida Albicans e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2012, Pevion Biotech, concessionaria di una licenza ISS, ha riportato ulteriori risultati positivi di sicurezza e immunogenicità di uno studio clinico di fase I con un vaccino contro la proteina SAP 2 di Candida Albicans in donne affette da infezioni vaginali refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini attualmente in commercio; ulteriori studi sono in preparazione (IND stage) per diversi approcci vaccinali e terapeutici contro infezioni fungine;
- una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

*Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio*

- uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I/II in pazienti affetti da melanoma e un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente;
- uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di fase I/II per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento;
- uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.

*Biomarkers diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate*

L'intenso progetto di collaborazione con la GMU, conclusosi alla fine del 2012, che ha per oggetto l'oncoproteomica, ha portato al deposito di 25 brevetti /domande di brevetto in co-titolarità tra ISS e GMU che hanno per oggetto nuovi *biomarker* tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di *pathway*. Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due *spin-off* della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando.

*Tecnologie Biomedicali*

- dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte; basato su brevetto ISS, questo progetto ha ottenuto un finanziamento nell'ambito del programma Made in Italy e ha vinto il primo premio nella competizione Start-Cup CNR-Sole24Ore per il Centro-Italia;
- dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante imaging molecolar con radionuclidi sviluppato in ISS; nel corso del 2012 è stato approvato un progetto di pre-industrializzazione nell'ambito dei bandi Filas per il Distretto Tecnologico Bioscienze della Regione Lazio.

## Attività di *Technology Transfer*

Le attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali che l'Istituto persegue hanno valore strategico per la sua attività scientifica per i seguenti motivi:

- abilitano l'Istituto a partecipare con altre istituzioni pubbliche di ricerca europee internazionali in progetti di collaborazione scientifica che impongono la protezione e valorizzazione dei risultati della ricerca;
- consentono accordi di collaborazione, attraverso accordi di licenza o di ricerca, con partner industriali che hanno come pregiudiziale la protezione brevettuale dei risultati della ricerca per la successiva fase di industrializzazione;
- pongono le basi, nel tempo, a una contribuzione crescente dell'auto-finanziamento delle attività di ricerca future attraverso il flusso di royalty e pagamenti lump sum e milestone derivanti dallo sfruttamento commerciale dei brevetti.

Il ricco portafoglio brevetti di ISS potrà essere valorizzato solo attraverso un'intenza attività di marketing tecnologico al fine di collocare in ambito industriale le invenzioni brevettate attraverso licenze e cessioni o con la creazione di spin-off.

# Attività internazionali

L'ISS, nel presente ordinamento, si presenta come l'ente di servizio dell'SSN, al quale fornisce supporto tecnico-scientifico e del quale può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Questa visione di sistema si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (*United Nations* – UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Stati membri dell'UE, Paesi industrializzati e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i PVS.

In armonia con la visione di sistema appena descritta, le attività svolte nell'anno 2012 si sono collocate nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (UE, WHO, Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico – OCSE, UNICEF, Banca Mondiale, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e MAE) in Paesi ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2013 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche e emergenti allo sviluppo e sperimentazione di

percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico e economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del sud e dell'est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

*Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

- Relativamente al Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso il Medical Research Institute (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano ed il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio ed attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2013 si è completato il corso in Health Governance per il personale selezionato che costituirà la futura Health Governance Unit ed è stata svolta una visita di studio presso strutture sanitarie di particolare rilevanza nel nostro Paese nei vari livelli del sistema sanitario (nazionale: Ministero della Salute e Agenas; regionale: Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna; locale: Azienda Sanitaria Locale di Vercelli; Azienda Ospedaliera di Ferrara). Il corso è stato replicato dalla Health Governance Unit con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (PBL). Sono state attivate le procedure per sottoscrivere un accordo quadro di cooperazione tra ISS e ISHP (Istituto della Salute Pubblica Albanese) su tematiche di comune interesse e con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e l'ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
- Proseguono i colloqui con il Ministero della Sanità della Moldavia e con la School of Public Health, Università "Nicolae Testemitanu" della Repubblica della Moldavia, per attivare programmi di formazione innovativa con l'utilizzo di metodologie web-based e Pazienti Virtuali in sanità pubblica anche nell'ambito delle iniziative finanziate dall'Unione Europea.
- Sulla base del Memorandum of Understanding di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica del Montenegro) sono state formulate ipotesi di collaborazione sugli studi della Medicina di Genere con il supporto tecnico-finanziario di UNDP.
- Sono proseguiti, sempre in area balcanica, i rapporti per il rinnovo del Memorandum of Understanding per la cooperazione tra ISS e Institut Batut (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica Serba) con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alla sorveglianza delle malattie infettive e alla formazione continua in sanità pubblica attraverso metodologie basate su problemi (PBL), anche in collaborazione con l'Università di Kragujevac.

- Liberia

  Sono proseguite nel corso del primo trimestre del 2013 le attività inerenti l'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti Medical College rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.
- Nel corso dell'anno 2013 la Facoltà, in base al nuovo curriculum sviluppato grazie al progetto ed approvato dal Senato Accademico dell'Università della Liberia, ha proseguito il disegno dei corsi formativi definiti dal progetto stesso e relativi al quinto anno del corso di laurea in medicina e chirurgia.
- Nel mese di Marzo è stata condotta una missione che ha permesso di chiudere i crediti residui vantati dai visiting professors e dal personale in loco.
- Il primo Aprile 2013, conclusa la prima annualità di proroga non onerosa, è stata richiesta ulteriore proroga che non è stata concessa dal competente Ministero degli Affari Esteri. Il progetto è quindi concluso per quanto in gestione all'ISS.
- Con i fondi ricevuti della prima tranche di progetto 1.637.974,80 (dei 2.718.504,80 previsti) lo stato di avanzamento del progetto al 31 Marzo 2013 era il seguente:

| **Obiettivo Specifico 1: Migliorare gli standard formativi, d'insegnamento, dei corsi e delle strutture di supporto del Dogliotti College of Medicine;** | |
|---|---|
| Risultato 1.1 Curriculum del Dogliotti College of Medicine revisionato, aggiornato e reso funzionale | Risultato conseguito |
| Risultato 1.2 – Aggiornamento dei moduli di insegnamento | Risultato conseguito per le Annualità I, III, solo parzialmente per II, IV e V |
| Risultato 1.3 – Selezione dei professori in visita | Risultato conseguito |
| Risultato 1.4 – Programma di formazione per i professori della facoltà | Risultato conseguito, da proseguire |
| Risultato 1.5 – Programma di formazione all'estero per i docenti del Dogliotti college | Risultato conseguito solo parzialmente |
| Risultato 1.6 – Laboratori didattici e biblioteca resi funzionali e operativi | Risultato conseguito per la biblioteca da sviluppare per i laboratori didattici |
| Risultato 1.7 – Identificazione e formazione del personale tecnico | Risultato conseguito solo parzialmente |
| Risultato 1.8 – Miglioramento del sistema trasporti del college | Risultato conseguito |
| **Obiettivo Specifico 2: Disponibilità di edifici ristrutturati resi fruibili (agli studenti)** | |
| Laboratorio | Attività portata a compimento |
| Edificio Accademico | Attività portata a compimento |
| Dormitorio maschile | Attività portata a compimento |
| Guest House | Costruzione portata a compimento, fornitura degli arredi portati a compimento con fondi dell'ateneo |
| Mensa | Attività da implementare |

- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per la definizione di un pool di indicatori per la misurazione delle disuguaglianze in salute a livello regionale, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale. L'assistenza tecnica fornita al Ministero della Salute dell'Uruguay ha consentito la realizzazione di uno studio descrittivo del sistema informativo e della qualità dei dati raccolti per la misurazione delle disuguaglianze di salute nel Paese. È stato organizzato e condotto in collaborazione con la Organizzazione Panamericana di Salute (OPS) un workshop in Uruguay sugli aspetti metodologici di misurazione delle disuguaglianze di salute. Le proposte di lavoro sono state presentate al II Congresso Latino-americano di Salute Globale, che si è svolto in Santiago del Cile dal 9 all'11 gennaio 2013.
- Il Progetto EuroMed "Fattibilità di un Registro di Popolazione per l'Infarto Acuto del Miocardio" in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia) si è concluso nel 2013. Il progetto ha evidenziato la necessità di potenziare il sistema informativo del Ministero della Salute egiziano, che raccoglie i dati di mortalità della popolazione e i dati aggregati delle dimissioni ospedaliere dei propri ospedali. In Croazia la possibilità di calcolare tassi di attacco dell'Infarto Acuto del Miocardio sulla base dei dati raccolti localmente è vincolata alla disponibilità di personale dedicato. Il progetto, condotto con le competenze tecnico-scientifiche del Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardio-vascolari del CNESPS, ha riservato una forte componente alla formazione del personale e ha sviluppato la versione inglese del software per la validazione degli eventi coronarici, ponendo le basi per futuri sviluppi a livello internazionale di registri di popolazione per l'Infarto Acuto del Miocardio.
- Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione
- È stato formalizzato un contratto di collaborazione tra il Ministero della salute e l'ISS nell'ambito della Joint Action EU SHIPSAN ACT, dove il Ministero della salute Italiano ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione globale di attività, comprese le azioni formative. Personale dell'ISS ha partecipato al kick-off meeting svoltosi ad Atene nel mese di febbraio 2013 e al corso di formazione svoltosi a Roma nel mese di ottobre. Personale esperto dell'URE in materia di valutazione affianca il personale del Ministero della salute per le azioni attinenti al Work Package 3 e come consulente esperto sulle attività di formazione.
- Sono proseguite le attività di studio al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due Istituzioni.
- Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.
- Sulla base dell'accordo sottoscritto con la St. John's University di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master "Global Development and Social

Justice" che prevede le formazione biennale post-lauream di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

- È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2013.
- Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del Ministero degli Affari Esteri (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale ed affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno spin-off esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE. Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la Hebrew University per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal Ministero degli Affari Esteri) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.
- È proseguita la collaborazione con il Karolinska Institutet e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.
- Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella "EUCERD-Joint Action", in collaborazione con il CNMR-ISS nel Work Package relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE. Nel corso del 2013 si è proseguita l'attività di Capacity Building per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di inziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'Unione Europea in Malattie Rare (EUCERD).
- È ancora in vigore il Memorandum of Understanding firmato dall'ISS e il China National Health Development Research Centre nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.
- Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la Tianjin University of Traditional Chinese Medicine.
- Per ragioni di rilevanza per la sanità pubblica, le attività si sono focalizzate sul dolore cronico come patologia oggetto di trial clinici sull'efficacia dell'agopuntura, e nello specifico:

- È stato condotto il trial clinico Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study condotto in collaborazione con il Dipartimento di Scienze neurologiche, Psichiatriche, Sensoriali, Ricostruttive e Riabilitative dell'Università di Padova, il Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-legali e dell'Apparato Locomotore dell'Università "Sapienza" di Roma e l'Istituto Paracelso di Roma.
- È stato pubblicato l'articolo scientifico: Facco E,. Liguori A, Petti F, Fauci AJ, Cavallin F, Zanette G. Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study. Minerva Anestesiologica June 2013;79(6): 636-642.
- Sono proseguite le attività relative allo studio randomizzato controllato sull'agopuntura nel trattamento dell'emicrania con o senza aura, elaborato dal Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, l'Associazione Medici Agopuntori Bolognesi (AMAB) e il Progetto Sperimentale Medicine non Convenzionali della Regione Emilia-Romagna.
- È stato rivisto il protocollo relativo allo studio clinico sull'agopuntura addominale nel trattamento del dolore associato al disordine temporo-mandibolare (DTM), Abdominal acupuncture vs amitriptyline in the treatment of myofascial temporomandibular disorders without limited jaw opening: a 13 weeks randomized controlled study, da condurre in collaborazione con l'Istituto Paracelso presso il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-facciale dell'Università "Sapienza" di Roma.
- Gli studi suddetti rientrano nelle attività sul tema della scientificità della MTC previste per l'ISS nell'ambito del Piano d'Azione 2011-2014 del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la cooperazione sanitaria (del 19 aprile 2000).

PAGINA BIANCA

# Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

# Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria

Il Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare e effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico e epidemiologico, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio) monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. Inoltre nel dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici – IPA, "diossine", policlorobifenili – PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi in vitro e modellistica QSAR), studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer* – IARC; *North Atlantic Treaty Organization* – NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD; *United Nations Environment Programme* – UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*.

Nel Dipartimento Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile, in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

Tutta l'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno, vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale.

## Resoconto attività 2013

Anche nel 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca. Si è partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso del 2013, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali "emergenze" a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al naufragio della "Costa Concordia"e al caso ILVA di Taranto e alla "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta), effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario e indagini epidemiologiche.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alle emissioni industriali, alla contaminazione del suolo, delle acque e degli ambienti *indoor*, hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento. Inoltre nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue.

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l'attività del Gruppo di studio nazionale "Inquinamento *indoor*". In relazione all'inquinamento *indoor* sono state elaborate "Linee Guida" per il prelievo e analisi di inquinanti chimici e microbiologici.

È continuata l'attività di supporto al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute per la bonifica dei siti nazionali di interesse nazionale (SIN), elaborando anche criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario connesso ai fenomeni di contaminazione e effettuando specifici studi epidemiologici.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Sono stati avviati e/o proseguiti vari studi e progetti di biomonitoraggio a livello europeo: COPHES 2010-2012; PERFOOD; WOMEN BIO POP.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è proseguita l'attività tesa alla individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici. Sono stati condotti specifici studi e valutazioni del rischio sanitario rispetto a fenomeni di contaminazione naturale e non di acque sotterranee destinate al consumo umano. Sono stati effettuati interventi nell'ambito delle emergenze correlate a fattori di rischio microbiologico.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari, di sostanze chimiche di sintesi e di nano particelle ingegnerizzate.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede *European Food Safety Authority* (EFSA). Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale con studi di epidemiologia molecolare.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica.

Nel corso del 2013 sono stati ottenuti nuovi risultati volti alla comprensione del ruolo del danno ossidativo nelle malattie neurodegenerative, nel cancro e più in generale nel processo di invecchiamento.

Nell'ambito della rete nazionale TEF (tumori eredo-familiari) sono state identificate le cause di comportamenti difettivi di alcune varianti del gene della riparazione del DNA MUTYH presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon.

Come sviluppo di precedenti indagini su una popolazione di gemelli condotte nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia, è stata avviata una indagine su invecchiamento e lunghezza/funzionalità dei telomeri.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate e aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

Presso il Dipartimento Ambiente è collocata l'Unità di Gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS.

Inoltre il Dipartimento Ambiente emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Molti Ricercatori del Dipartimento Ambiente partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali.

# Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Svolge studi di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) del cervello di ratti a tempi diversi durante l'adolescenza e su modelli sperimentali della sindrome di Rett.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), l'attività di supporto per le infrastrutture europee per la ricerca clinica (ECRIN) e di medicina traslazionale (EATRIS).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; EATRIS e ECRIN si propongono di sostenere progetti di ricerca multinazionale preclinica e clinica fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il dipartimento BCN partecipa infine con propri esperti a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci, a commissioni delle agenzie europee *European Medicine Agency* (EMA) e *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

## Resoconto attività 2013

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2013 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di marker diagnostici. La ricerca svolta dal dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2013 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale. Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale e, in collaborazione con AIFA, Centro Nazionale Sangue e Ministero della Salute alla redazione della Linea Guida intitolata "Position Paper: su gestione delle segnalazioni di donatori con malattia di Creutzfeldt-Jakob".

# Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca principalmente nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche e ematologiche a causa della loro diffusione e elevato impatto socio-economico e sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti, la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan. Alcuni progetti saranno finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in Istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "Farmaci Biologici Cellulari" – FaBioCell), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- e extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

Il Dipartimento coordina inoltre, su incarico del Presidente, il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo attività di supporto alla rete stessa. In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI e partecipa, insieme al Dipartimento di BCN, allo sviluppo del nodo nazionale per l'Infrastruttura di Ricerca Europea ECRIN.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico. In futuro i ricercatori del Dipartimento EOMM continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare nuove piattaforme diagnostiche e terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro, alla medicina rigenerativa e a malattie ematologiche e rare di particolare impatto socio-economico e sanitario.

## Resoconto attività 2013

Le attività del Dipartimento del 2013 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2013 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendidric Cells* – DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro

i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche. A queste attività di ricerca di base e preclinica si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato da "ISS per ACC" e Commissione Europea per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accreditamento di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECI, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

# Dipartimento Farmaco

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories – OMCL-EDQM*). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice* – GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e

strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo *Earnest*; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

## Resoconto attività 2013

Numerose sono state nel corso del 2013 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria.

Per quanto riguarda l'attività di controllo e consulenza:

- la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per l'Agenzia

europea di registrazione dei farmaci (EMEA); la valutazione di dossier registrativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee ed alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

- In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali ed internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain frgament variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi *target* terapeutici e nuove strategie antitumorali basato sullo studio del del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati ed il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro paese e nei paesi con risorse limitate.

- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.
- Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura.
- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie.
- Studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare.
- Immunofarmacologia e farmacologia dei tumori.
- Individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.
- Studio ed analisi degli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.
- Sviluppo di nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- Ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipazione alle attività di IMPACT Italia, la *task-force* nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.
- Monitoraggio e valutazione del fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studio di idonee azioni di contrasto.
- Attività di ricerca e intervento in ambito di Salute Globale, mettendo al servizio di questo alto obiettivo la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco opera in questo settore riguardano soprattutto la lotta alle malattie della povertà (HIV/AIDS, TBC) l'epatite, le altre malattie trasmissibili endemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, nel Nord e nel Sud del mondo. Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono costituiti dal portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate, e dal rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario.

# Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, unità progettuali, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma sopratutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell'ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna e esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina, nonché sul virus West Nile.

## Resoconto attività 2013

Nel 2013, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica.

*Attività di sorveglianza e controllo nell'ambito di interventi di sanità pubblica*

Nel corso del 2013 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (ad esempio il virus West Nile), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2013 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci

antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute.

*Attività di ricerca di base e traslazionale*

Durante il 2013 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla *Gates Foundation*, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali) per i quali è in corso un progetto finanziato dalla Gates Foundation.

*Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'*

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto all'MRI di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei paesi balcanici ed è stato stipulato un accordo con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'*Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant.*

*Altre attività di ricerca e istituzionali*

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle *applications* per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA ed uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", etc.) e una serie di attività di sorveglianza (es. menengiti ed altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, etc.) attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali, al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre mantenuti costanti e serrati i rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare con la WHO e l'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di Corsi e Convegni.

Nel complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive.

*Le diverse attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)*

L'U.O. RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST, con

l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione intra ed extra murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2013, le diverse attività dell''UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute tra i quali:
- applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tubercolosi in fasce di popolazioni migranti;
- studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
- PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Infatti, a dicembre 2013, è stato attivato il Sito Web 2.0 "uniticontrolaids" mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili. Uniti contro l'AIDS rappresenta un modello sperimentale di comunicazione istituzionale e, contemporaneamente, non convenzionale in Rete: un Sito dai contenuti scientifici corretti sempre validati da ricercatori esperti.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2013 ha ricevuto 17.580 telefonate, rispondendo a 56.713 quesiti.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi intra ed extra murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).
- In quest' area è stata predisposta, stampata e divulgata la Guida "L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative" affinché coloro i quali siano, direttamente o indirettamente, coinvolti nel processo di cura conoscano gli elementi fondamentali che in Italia garantiscono a tutti gli individui il diritto alla salute.

Infine, nel 2013 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali:

- L'*Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant*. Network di esperti di Istituzioni Pubbliche, ONG, Associazioni di Volontariato, Mediatori Linguistico-Culturali e Rappresentanti di Comunità di Stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1996, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate
- La ReTe AIDS che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST *counselling* telefonico presenti in Italia impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV.

# Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA si articola nei seguenti Reparti:

- Adempimenti comunitari e sanità pubblica
- Alimentazione
- Alimentazione, nutrizione e salute
- Contaminanti chimici negli alimenti
- Dietetica
- Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio
- Invecchiamento legato all'alimentazione
- Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali
- Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana
- Microrganismi e tecnologie alimentari
- Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina
- Pericoli microbiologici connessi agli alimenti
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche
- Tossicologia alimentare e veterinaria
- Zoonosi trasmesse da alimenti
- Zoonosi virali

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory* – CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell' SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del Multi Annual National Control Program (MANCP);
- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal D. L.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/01/01, n.70, art. 2,1.

## Resoconto attività 2013

Nel corso dell'anno 2013, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

*Sanità pubblica veterinaria*

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviare e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori Europeo (EU-RL) e Nazionale (LNR) di Referenza per *E.coli* e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

Nel corso del 2013, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto al SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla task force voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, atualmente, in collaborazione con EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

*Sicurezza degli alimenti*

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale.

Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

Sono proseguite le attività del EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, dei LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

*Patologie nutrizionali*

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

*Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)*

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiolgia/biologia molecolare e chimica.

# Dipartimento Tecnologie e salute

Al Dipartimento Tecnologie e Salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti i due settori principali: i) ricerca e sperimentazione; ii) controllo, consulenza e formazione.

*Ricerca e sperimentazione*

Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:

- diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica;
- innovazione tecnologica dell'SSN.

Protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:

- uso della tecnologia, avvalendosi di metodi di indagine propri delle discipline fisiche ingegneristiche;
- fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

*Controllo, consulenza e formazione*

Coordinamento di piani e progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.

Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.

Uso appropriato della tecnologia: technology assessment, linee guida e vigilanza del mercato.

- Certificazione CE dei Dispositivi Medici (DM).

Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL e agli enti normatori tecnici.

Consulenza alla CE e ad altri Organismi Internazionali.

Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di e-learning.

## Resoconto attività 2013

*Attività di ricerca*

- Valutazione dei rischi per il lavoratore portatore di DM impiantabili attivi (Pacemaker, defibrillatori, neuro stimolatori etc.) derivanti dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN etc.) e misurazioni in laboratorio tendenti a valutare i rischi per il paziente portatore di tali DM.
- Approfondimento dello studio dei pattern metabolici caratteristici di 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (GSC) e monitoraggio della loro radiosensibilità in seguito ad irraggiamento con radiazioni di diversa qualità quali fotoni, fasci di protoni e ioni Carbonio (PROGETTO RADIOSTEM INFN). Attraverso lo studio con NMR le 47 linee, sulla base di segnali noti assegnati e di nuovi segnali identificati e caratterizzati, sono state classificate in due cluster principali: il primo di tipo astrocita-neurale con una impronta di tipo neuronale,

il secondo con una prevalenza di un fenotipo glioma like. Tra i pattern metabolici presi in esame sono stati analizzati il metabolismo lipidico e glucidico. Tra le linee studiate sono state selezionate due linee appartenenti ciascuna ad uno dei due *cluster*: le #1 appartenenti al primo *cluster*, le #83 appartenenti al secondo. Le sono state irradiate con fotoni (137 Cs presso l'ISS), con fasci di protoni e ioni Carbonio presso i laboratori nazionali del SUD (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN Catania) e con ioni Carbonio presso il Centro di Adroterapia (CNAO Pavia). Questo studio ha permesso di individuare *marker* di staminalità e segnali metabolici correlabili alla presenza all'interno delle colture studiate di cloni differenti selezionati dall'esposizione a radiazioni e caratterizzati da una diversa radiosensibilità.

- È proseguita l'attività relativa al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica", facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie", iniziato nel 2010 e terminato il 31 dicembre 2013. Specificatamente, nel 2013 sono stati analizzati i dati relativi ad una seconda *survey* fra 13 centri di Radiologia Interventistica in Italia, volta ad ottenere un quadro d'insieme su: i) le apparecchiature in uso (dettagli tecnici, modalità di impiego e protocolli d'uso), ii) dati sulle dosi ai pazienti. Questi dati, insieme a quelli raccolti nella precedente *survey* (2011-2012) e che si riferivano a dosi, ai lavoratori e impiego di dosimetri e di mezzi di protezione individuale e collettiva, sono oggetto di una pubblicazione come Rapporto ISTISAN attualmente in stesura.
- È stato costituito un Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Assicurazione di Qualità in Radiologia Interventistica, congiuntamente coordinato da ISS e INAIL, che comprende tutte le figure professionali principalmente coinvolte in questa disciplina, e si pone l'obiettivo di elaborare indicazioni per l'ottimizzazione della radioprotezione in tali procedure. L'attività è iniziata a settembre 2013.
- Attività Comunità Europea: il Dipartimento è impegnato nel *panel* di esperti per l'elaborazione della nuova direttiva della CE sul tema della radioprotezione. Il *panel* ha ultimato la elaborazione delle Nuove Direttive della CE sul tema della radioprotezione in seguito ad esposizione a radiazioni ionizzanti.
- Bioetica: sono proseguite le attività connesse alla partecipazione al Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Dipartimento.
- Sono state espletate le attività di valutazione sotto il profilo etico di progetti e sperimentazioni che sono state sottoposte al Comitato Etico dell'ISS. Il Dipartimento ha anche ospitato le attività di segreteria tecnico-scientifica del Comitato che comportano esame della documentazione, conservazione e gestione dell'archivio, risposte e monitoraggio. Il Dipartimento TES fornisce anche le attività di segreteria amministrativa del Comitato, previste dalla normativa corrente a sostegno alle attività del Comitato. Come supporto alle attività del Comitato viene utilizzato e aggiornato il sito www.iss.it/coet che fornisce anche la modulistica e le informazioni rilevanti per le attività dei ricercatori dell'ISS. Nel 2013 sono state effettuate le azioni richieste per l'accreditamento del Comitato Etico per la valutazione di sperimentazioni cliniche con medicinali e dispositivi medici, in base alla nuova normativa che ha riordinato il Comitato Etico sul territorio nazionale. Il Comitato Etico è stato anche accreditato presso *l'Office for Human Research Protection* OHRP, organismo federale US, per le valutazioni di progetti finanziati dall'NIH o altri organismi federali. La dott.ssa Laura Guidoni ha svolto il ruolo di Human Protections *Administrator* per l'ISS.

- Partecipazione come partner e membro del *Bureau* dalla piattaforma europea *Multidisciplinary Europen Low Dose Initiative* (MELODI http://www.melodi-online.eu/) per la realizzazione della *Strategic Reseach Agenda* (SRA), organizzazione di *workshop* dedicati ed attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS).
- Partecipazione al Network di Eccellenza (NoE) europeo *Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration* (DoReMi, *http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/*): in particolare la partecipazione a *workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS di una *facility* per esposizioni protratte a raggi gamma di cellule in coltura.
- Partecipazione alle attività del Progetto Europeo *Open Project for the European Radiation Research Area* (OPERRA) nell'ambito del Programma EURATOM "*Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*". In particolare, partecipazione al *task group* 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili *stakeholder* attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della prima OPERRA *call* (dicembre 2013).
- Progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall'INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali *in vitro*; il progetto è svolto nell'ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l'Università de L'Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia.
- Partecipazione al *panel* di esperti per l'elaborazione della nuova "Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (coinvolgimento del reparto in relazione agli aspetti medici).
- Studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM, finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio di E> 60 MeV presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN con fasci terapeutici di ioni carbonio presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, http://www.cnao.it/index.php/it/);
- collaborazione con l'IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia *TrueBeam* di recente acquisizione: attività propedeutica alla ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema standard flattened filtered beams and flattening *filter-free beam* (FFF).
- Partecipazione al progetto *TOP-IMPLART*, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività propedeutica alla progettazione della linea di fascio per radiobiologia, e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali.
- È proseguita la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà Ingegneria Medica e Medicina, con l'Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l'Università Trieste, Facoltà Medicina, nell'ambito delle attività degli Accordi di Ricerca, recentemente tutti rinnovati.

- Sono iniziati lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell'Università TorVergata di Roma, e con l'Università Cattolica S.Cuore, Facoltà Medicina.
- È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti di terapie oncogeniche sul tessuto osseo animale.
- È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di *scaffold* innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino, che ha prodotto due pubblicazioni molto importanti.
- È proseguita la collaborazione con l' SPVSA nell'ambito della presentazione dei progetti di Ricerca Finalizzata per il Ministero della Salute.
- è iniziata una collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi "Roma Tre" sulla definizione e sull'analisi microtomografica 3D dell'anatomia delle strutture ossee dell'apparato di riproduzione dei primati.
- È stata svolta attività in collaborazione con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA sulla contaminazione da corpi estranei nei farmaci tramite *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sono state anche svolte alcune analisi su contaminazioni in alimenti.
- È stata svolta, insieme al Dipartimento AMPP, l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo prelevati dal mercato e dalle dogane.
- Sono stati organizzati e svolti dal Dipartimento il corso dal titolo "Biomateriali: applicazioni in dispositivi medici e metodi di rigenerazione. Presente e futuro", il 3-4 ottobre 2013, presso l'aula Marotta dell'ISS ed un Convegno denominato "Le Metodiche Rigenerative nell'SSN: una speranza nel futuro (1° Convegno Nazionale del *Forum On Regenerative Methods* – FORM 2013)", tenutosi il 28-29 novembre 2013, presso l'aula Pocchiari dell'ISS.
- Sono state condotte ricerche sull'azione antivirale e antibatterica della lattoferrina e di peptidi da essa derivati. In particolare sono proseguiti gli studi volti a identificare peptidi in grado di interagire con l'emoagglutinina (*hemoagglutinine*, HA) del virus dell'Influenza A. I risultati di questi studi hanno portato all'identificazione di alcuni peptidi in grado di legare l'HA e di inibire l'emoagglutinazione e l'infezione di cellule da parte di virus dell'Influenza di gruppo A appartenenti a tutti i maggiori sottotipi, compresi H1N1 e H3N2. Questi studi hanno permesso il deposito di una domanda di brevetto. Poiché la potenziale attività a livello biologico e farmacologico dei peptidi naturali ha un uso effettivo limitato legato alla scarsa biodisponibilità e bassa stabilità in condizioni fisiologiche, sono attualmente in corso studi per ottenere peptidi modificati (peptidomimetici) in grado di avere una maggiore resistenza in condizioni fisiologiche pur mantenendo la loro attività biologiche.
- Sono proseguiti inoltre gli studi, in vitro ed ex vivo, sulla capacità della lattoferrina di ridurre i livelli di infiammazione in pazienti affetti da morbo di Crohn, sia in modo diretto sia interferendo con batteri potenzialmente patogeni quali ceppi di *Escherichia coli* appartenenti al nuovo *pathovar* Adhesive Invasive *E. coli* (AIEC).
- Sono stati condotti studi sui possibili effetti della pre-esposizione di cellule intestinali a nanoparticelle (NP) di biossido di titanio (TiO2) sulle infezioni batteriche. Il rischio connesso all'assunzione di NP di TiO2 è stato anche valutato, in collaborazione con l'Università Sapienza, in rapporto alla modulazione di biofilm microbici di batteri trasmessi con gli alimenti, come Listeria *monocytogenes*.

- Sono stati studiati gli effetti dell'interazione di nanoparticelle ingegnerizzate di diversa natura con proteine del surfattante polmonare umano. I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato una proporzionalità diretta tra la concentrazione di nanoparticelle e la quantità di proteina del surfattante D ad esse associata. L'interazione tra nanoparticelle e proteine del surfattante riveste una particolare importanza perché, se da un lato può determinare il destino delle nanoparticelle stesse, dall'altro può interferire con le funzioni difensive delle collectine polmonari nei confronti delle infezioni respiratorie.
- Studio dell'architettura cellulare e di marcatori tumorali mediante SEM e LSCM di colture 3D di carcinoma mammario arricchite di cellule con proprietà stem. Studio del coinvolgimento del proto-oncogene src nel mantenimento delle proprietà stem (capacità di formare mammosfere, espressione di *markers stem*-specifici, etc.).
- Messa a punto di *nanocarriers* per *delivery* di xenobiotici e sostanze naturali. Caratterizzazione morfologica-ultrastrutturale. Analisi della tossicità, efficienza di *delivery*, meccanismi di internalizzazione, efficienza terapeutica in sistemi *in vitro*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica (antitumorale, antimicrobica e omeostatica) di varie sostanze di origine naturale, animale e vegetale (aloe, *mentha suavolens*, voacamina, monoaminossidasi bovina etc.) su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini biochimiche ed ultrastrutturali su cellule tumorali, agenti patogeni, campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Studi *in vitro* di nanotossicologia per la valutazione della tossicità di nanoparticelle sia su colture cellulari sia su mammosfere.

*Ricerca finanziata*

- Conclusione del progetto RF2008 "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie", con realizzazione di convegni, relazioni e pubblicazioni scientifiche. Conclusione del progetto ISS-USA "*Retinal neuroprotection*", con partecipazione a congressi, visite di studio di ricercatori, pubblicazioni scientifiche. Partecipazione ai progetti ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3) e ALERT 2015 (biosensori). Ricerca intramurale. I fondi sono stati destinati alle attività di ricerca nel campo della visione e del movimento previste nel piano triennale.
- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie.
- Progetto Monte Carlo-INFN e Pr.*Eurados-Computational Dosimetry*.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
- Progetto *Radiostem* dell'INFN e *Network of Excellence DoReMi*.
- Partecipazione *Task LIBIS* (*Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for In vitro BIological Systems*) nell'ambito del progetto DoReMi.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Progetto *EU ChOReOgraphing neural NETworks*), Pr. *EU CORTICONIC* e Progetto *DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states*".
- Progetto Italia-USA *BRUCOS* sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi.
- Iniziative specifiche RM61 e MI41dell'INFN.

- Nell'ambito dello studio dell'aggregazione di proteine "amiliodi", alla base di importanti malattie neurodegenerative come il morbo di *Alzheimer* o di *Parkinson*, sono stati purificati campioni omogenei di: i) oligomeri di basso peso molecolare; ii) protofibrille; iii) fibre mature. È stata studiata la loro struttura mediante tecniche di Microscopia Elettronica, spettroscopia di Dicroismo Circolare ed Elettroforetiche. Infine è stata testata la loro attività biologica su colture di neuroni primari. Oligomeri di basso peso molecolare sono risultati l'unica specie neurotossica.
- È stata avviata un'attività di ricerca mirata alla realizzazione di un sistema informatico di intelligenza artificiale di supporto alla diagnostica medica (progetto *ProdiMed*). Abbiamo configurato alcune risorse di calcolo del *cluster* di calcolo parallelo operante presso il Dipartimento TES. È stata realizzata una prima versione delle varie basi di dati di cui è composto *ProDiMed* partendo dalla lista delle diverse patologie grazie all'utilizzo dei codici ICD10. Riguardo al motore inferenziale ci si è concentrati su una modellizzazione basata sulle cosidette *belief networks* meglio note come reti bayesiane.
- È proseguito lo studio basato su rilevazioni dell'attività cerebrale con magnetoencefalografia al fine di individuare caratteristiche individuali di integrazione senso-motoria funzionali all'ottimizzazione di processi riabilitativi post-ictus.
- Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro.
- Si è concluso il progetto "Rischi diretti e indiretti per la salute e la sicurezza di lavoratori e pazienti derivanti dall'utilizzo nelle strutture sanitarie di tecnologie emergenti basate sui campi elettromagnetici" afferente al programma strategico del Ministero della Salute "Sicurezza e tecnologie sanitarie".
- In collaborazione con l'INAIL, valutazione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED e agli ultrasuoni utilizzati a fini estetici.
- Partecipazione al gruppo di lavoro ISS sulle antenne del *MUOS*.
- Partecipazione ad uno studio di fattibilità per uno studio epidemiologico sulla relazione tra esposizione a campi magnetici e leucemia infantile.
- Sono proseguiti, presso i laboratori ENEA/Frascati, test e caratterizzazione con fascio di elettroni di una camera a ionizzazione con piano di lettura microsegmentato; la camera è un prototipo del monitor del profilo in intensità del fascio di protoni impulsato per la terapia dei tumori, nell'ambito del progetto *TOP-IMPLART* che vede coinvolti ENEA, ISS e ospedale Regina Elena (IFO) ed è ad oggi finanziato dalla regione Lazio tramite FILAS.
- Conduzione del progetto *Molecular Breast Imaging* (MBI) per la messa a punto e supporto all'ingegnerizzazione di un sistema di scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella. In collaborazione con esperti della ditta Metaltronica, capofila del progetto, si sono caratterizzati i rivelatori di fotoni basati sugli innovativi SiPM; confronto con i consolidati fotomoltiplicatori. In corso l'allestimento di un sistema scintimammografico da portare in clinica.
- Continuazione progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (*SPECT* quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia, valutazioni teoriche di rapporto segnale/rumore. Iniziata la messa a punto di misure.
- Produzione di camere in tecnologia *GEM* per tracciatore di particelle in esperimenti dedicati alla dinamica e struttura dei componenti dei nuclei atomici. Conduzione di esperimenti di fisica nucleare di base presso i laboratori di *Bonn/Mainz* e del *JLab*.

- Caratterizzazione di sistemi dosimetrici, commerciali e non, idonei per la dosimetria delle tecniche più avanzate di radioterapia, quali *IMRT* e terapia con protoni (progetto: *TOP/IMPLART*).
- Coordinamento del Gruppo di Studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione del documento ISTISAN 02/20 "Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici."
- Valutazione delle esposizioni per i pazienti ed operatori nella radiologia interventistica. (Progetti: Strategico Sicurezza e Tecnologie sanitarie, *EURADOS-WG12*).
- Valutazione delle dosi e implicazioni radio protezionistiche nelle esposizioni di *imaging* a scopo non medico (medico-legali e assimilabili).
- Sviluppo e uso di metodi di dosimetria di supporto a grandi studi epidemiologici per lo studio degli effetti radio-indotti in popolazioni esposte a basse dosi di radiazioni ionizzanti (Progetti *EU-SOLO, EURADOS-WG10*).
- Sviluppo di indicatori di esposizione alle radiazioni ionizzanti per la risposta all'uso accidentale o ostile delle radiazioni e partecipazione a reti internazionali per l'armonizzazione dei protocolli (progetti: *EU-MULTIBIODOSE, EU-RENEB, EURADOS-WG10; Network WHO-BIODOSNET*).
- Attività di ricerca di nuovi metodi di dosimetria alle basse dosi di radiazione ionizzante (progetti: EU-OPERRA, Platform MELODI)
- Partecipazione alla stesura della *Strategic* Research Agenda Europea di dosimetria (EURADOS).
- Attività sperimentale presso la *Major Research Infrastructure* dei laboratori nazionali INFN del Gran Sasso dedicata alla valutazione della dose ambientale, con sistemi a stato solido negli ambienti di esperimenti di radiobiologia (progetto: INFN "Silenzio Cosmico").
- Stensione dei protocolli operativi per l'identificazione di alimenti irradiati da utilizzare nei controlli ufficiali; partecipazione ad interconfronti a livello nazionale e internazionale sull'applicazione dei metodi di identificazione basati su tecniche di tipo fisico (Progetto: Ricerca finalizzata: Alimenti irradiati: qualità e identificazione di prodotti di origine vegetale con effetti benefici per la salute).
- Valutazione della dose in impianti dedicati al trattamento con radiazioni ionizzanti di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici.
- Misura dello stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi di radiazioni e in sistemi cellulari radio resistenti.
- Studio EPR di meccanismi di ossidazione in metallo proteine.
- Partecipazione al gruppo di lavoro ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento in relazione a misure di dosimetria.
- Coordinamento del gruppo ISO SC2/TC85 "*Biodosimetry*" per la stesura di norme sulla dosimetria retrospettiva e biodosimetria.
- Coordinamento progetto CCM su stato salute della popolazione nei Comuni sedi di siti nucleari (concluso).
- Coordinamento seconda indagine nazionale sull'esposizione al radon nelle abitazioni.
- Progetto ISPRA-ARPAs-ISS su radioattività in Italia: coordinamento *task* su stima dosi e partecipazione a *task* su acque potabili, *NORM*, radon.

- Collaborazione a indagini su esposizione a *radon* e radiazione gamma in alcune Regioni italiane e in alcuni Paesi europei (Serbia e Kossovo).
- Valutazione del rischio radiologico dei fosfogessi e dei materiali da costruzione.
- Progetto IAEA-MODARIA relativamente ai *Naturally Occurring Radioactive Materials* (NORM).
- Valutazione della radioattività in alimenti e acque potabili.
- Stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al *radon* nelle abitazioni di tutte le Regioni italiane.
- Partecipazione e rendicontazione delle attività relative al progetto FP7 *MindWalker*, per quanto riguarda l'analisi dei rischi di tecnologie assistive con meccatronica, quali gli esoscheletri.
- Collaborazione al progetto FP7 ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network, www.ecrin.org; status di European Research Infrastructure Consortium* (ERIC) ufficialmente conferito in data 29.11. 2013).
- Partecipazione e rendicontazione delle attività relative al *Marie Curie Initial Training Network* (MC ITN); "MeDDiCA" (*Medical Devices Design in Cardiovascular Applications*), 2009-2013 (*Contract* No. 238113).
- Partecipazione al progetto Filas "*Remote Optical Cardio Monitoring*" (R.EO.CA.M.). Il progetto R.EO.CA.M. intende realizzare un'unità produttiva collocata nella regione Lazio che possa produrre un dispositivo innovativo dedicato a misure ECG non a contatto grazie a tecnologie ottiche in ambito ospedaliero (grandi ustionati, neonatalità).
- Responsabilità scientifica dell'Unità UO3 del Progetto "Modelli di gestione delle tecnologie sanitarie orientati alla sicurezza, nell'ambito del Programma Strategico del Ministero della Salute: Sicurezza e tecnologie sanitarie", capofila: ISS.
- Collaborazione con gli enti normatori in materia di ICT e DM.
- Bioingegneria della circolazione assistita (collaborazione con Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, nell'ambito del Progetto Finalizzato "Cuore artificiale permanentemente impiantabile in pazienti con cardiopatie congenite in scompenso cardiaco terminale").
- Studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari (in collaborazione con la cardiochirurgia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma).
- Studio del telemonitoraggio di pazienti con varie morbilità (scompenso cardiaco, BPCO, *Alzheimer*).
- Partecipazione al progetto CCM OLT (Attività di valutazione dell'organizzazione dei servizi sanitari e dell'appropriatezza delle cure).
- Valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, anche tramite l'uso di dispositivi wireless sensorizzati, sviluppati presso il reparto.
- Attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie: sviluppo di modelli per la predizione delle caratteristiche di fabbricazione di *scaffold* per creazione di sostituti tissutali, studio degli aspetti normativi/regolatori delle nanotecnologie.
- Sviluppo di strumenti bioinformatici per la tipizzazione molecolare di batteri patogeni (in collaborazione con il Dipartimento MIPI, ISS).
- Caratterizzazione degli aspetti strutturali dell'evoluzione del virus HIV-1 (in collaborazione con il Centro CNAIDS, ISS).

- Partecipazione al progetto EU FP7 "OPERRA" (Open Project for European Radiation Research Area).

*Attività istituzionale di controllo e formazione del Dipartimento Tecnologie e Salute*

- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari.
- Pareri per interrogazioni parlamentari.
- Partecipazione a comitati CEI elettromedicali.
- Corso residenziale per operatori sanitari (La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio).
- Docenza universitaria, borse di studio e tesi di laurea.
- Gestione e potenziamento delle risorse interne per sperimentazioni e misure biomeccaniche, elettroniche, fotometriche e microclimatiche.
- Partecipazione al gruppo di esperti (su temi di radioprotezione) previsto dall'art.31 del Trattato *Euratom.*
- Partecipazione all'European ALARA Network, al progetto UE TRASNUSAFE su *training* in radioprotezione e al *Global Health Security Initiative* (*GdL Radiological/Nuclear*).
- Rappresentanza italiana al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom.
- Coordinamento del Piano Nazionale *Radon* (dal 2005).
- Consulenza per elaborazione Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione.
- Elaborazione linea-guida per sistemi di prevenzione dell'ingresso del *radon* nei nuovi edifici.
- Partecipazione a esercitazioni organizzate dal CEVaD (Centro di Elaborazione e valutazione dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
- Supporto nel campo della sicurezza sanitaria, in particolare in connessione con l'uso delle tecnologie ICT. Messa a punto di molteplici laboratori di prova specialistici per la vigilanza di DM (ad es., valvole cardiache, protesi endovascolari, lenti a contatto, nebulizzatori), stabilmente disponibili per la valutazione di DM particolari, ove richiesto da particolari necessità di tutela della salute pubblica.
- Attività di certificazione di DM in accordo con le Direttive Europee rilevanti. L'attività si incentra sulla valutazione di DM principalmente di classe III, diversamente dalla gran parte degli altri ON, nazionali e internazionali.
- Studio delle apparecchiature per litotrissia, in seguito al parere tecnico richiesto all'ISS dal Consiglio di Stato (Ordinanza n. 3121/2013) in merito alle prestazioni dei DM per litotrissia.
- Attività di sorveglianza e vigilanza sul mercato dei fabbricanti di Dispositivi Medici nell'ambito della Convenzione stipulata fra ISS e Ministero della Salute (so.vi.di.me.).
- Emissione di diversi pareri in base all'Autorizzazione in deroga ai sensi degli artt.8 e 9 del Decreto Legislativo 116 del 27 gennaio 1992.

# Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di MIPI. La missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo traslazionale cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai paesi sviluppati ma, soprattutto, ai paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria e economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il CNAIDS è strutturato in cinque Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

## Resoconto attività 2013

Nel 2013 il CNAIDS ha condotto varie attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività "di servizio" e ha continuato le attività di formazione di giovani ricercatori.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (Finanziato dal Ministero della Salute).

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *"Call for Proposals"* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012.

Nell'ambito di questa iniziativa, che si è conclusa a metà del 2013, sono stati presentati dal Centro e finanziati diversi progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, approcci per nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di Env del sottotipo C di HIV-1, generazione di nuovi SHIV per studi di efficacia nel modello del primate non umano e identificazione e produzione di proteina gp140 di HIV C *clade* come antigene vaccinale.

Nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, il Reparto "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati Non Umani" ha presentato e ottenuto finanziamenti per i seguenti progetti:

- "Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+T cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism". Le attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici).
- "*Study of SHIVSF162P4 pathogenicity in cynomolgus monkey and molecular analysis of species-specific virus variants*". Le attività si sono concentrate sulla caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale con riguardo allo studio delle interazioni virus-ospite e al profilo genetico MHC.
- "*From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS*". Il progetto aveva due obiettivi: i) identificazione di fattori antivirali nel seme e ii) studi di trasmissione mucosale. A seguito della decurtazione dei fondi, il lavoro si è focalizzato all'identificazione dello stato del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie arruolate in diversi *trials* di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Alla necroscopia (140-170 settimane dopo il challenge) i tessuti di diversa origine (PBMCs, linfonodi, intestino, milza, prostata, retto) sono stati prelevati da 62 scimmie infettate con virus chimerici SIV/HIV CCR5- o CXCR4-tropici. Al momento del sacrificio tutte le scimmie presentavano un viremia o assente o < 50 RNA Eq/ml. Parte dei tessuti sono stati conservati per analisi immuno-istochimiche; parte di tessuti freschi è stata conservata a -150°C al fine di estrarre il virus per ulteriori analisi di sequenze. La viremia plasmatica come pure il DNA provirale sono stati determinati e quantizzati con saggi di *Real Time* DNA-PCR secondo una metodologia già standardizzata nel nostro laboratorio. I nostri dati dimostrano che anche a distanza di tempo dal challenge la principale riserva di virus è rappresentata dai linfonodi inguinali con una carica provirale significativamente diversa (range p =0,010-0,0002) da quella presente negli altri tessuti analizzati. Nel tessuto prostatico non abbiamo rilevato presenza di genoma provirale. Questo dato da un lato conferma il fatto che linfonodi ed il tratto genitale maschile (GT) sono compartimenti fisiologicamente diversi e dall'altro lato ci suggerisce che i campioni di GT non possono essere utilizzati per gli obiettivi che ci eravamo preposti.
- "*Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model*". Il reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, l'RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e producente anticorpi anti-Tat e -Env è stato amplificato e clonato. I cloni rappresentanti regioni costanti (FC, n=10 cloni) e variabili (VH, n=7 cloni e VL, n=9 cloni) di Ig sono stati sequenziati. Nel corso del 2012 sono

iniziati i lavori miranti all'assemblaggio delle sequenze e al loro clonaggio in vettore di espressione per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, *Tat rescue*, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Nell'anno 2013 il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del CNAIDS ha completato le due linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale:

- Studio delle caratteristiche di sequenza della proteina gp120 di isolati di HIV sottotipo C da individui a diverso stadio della malattia e loro correlazione con la resistenza alla neutralizzazione.
- Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica ed in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso dello studio sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili e di 3 regioni costanti della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica e nella regione costante C3 in fase cronica. È stato inoltre evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. Infine, è stato evidenziato l'accumulo di siti sottoposti a pressione selettiva nella regione C3 durante lo stadio cronico della malattia. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti.
- Questi studi sono stati pubblicati, o sono in corso di revisione, su riviste internazionali ad alto impact factor. Essi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare l'infezione della cellula da parte del virus.
- Studi virologici, immunologici e genetici su popolazioni di cittadini migranti in Italia. Le attività all'interno di questa linea di ricerca hanno portato all'arruolamento di 171 pazienti HIV-positivi, afferenti a diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Tailandia, Togo, Ucraina, Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J ed una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale. In particolare, il sottotipo B, comune nella popolazione italiana, era scarsamente rappresentato nelle popolazioni di migranti analizzate. Lo studio ha messo in evidenza che le dinamiche dell'infezione da HIV nella popolazione dei migranti in Italia sono in continuo cambiamento e che sarebbe opportuno attuare strategie di sorveglianza periodica per prevenire o controllare la diffusione di nuove e più aggressive varianti di HIV anche nella popolazione italiana.

**Ricerca finalizzata 2010 (finalizzata dal Ministero della Salute)**

- Nell'ambito della ricerca finalizzata, il reparto Patogenesi dei Retrovirus ha continuato a sviluppare nel 2013 le ricerche sugli esosomi come veicoli di farmaci o immunogeni.
- Lo scopo di fondo del progetto è di ingegnerizzare piccoli RNA interferenti (short RNAi) ed antigeni proteici al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati come veicoli di nuovi terapeutici ed immunogeni.
- Gli esosomi sono nanovescicole aventi diametro 50-100 nm che vengono generate intracellularmente a seguito dell'invaginazione della membrane degli endosomi. L'interferenza da RNA (RNAi) è un meccanismo sia fisiologico che artificiale atto a modulare l'espressione dell'mRNA cellulare. I miR, i più diffusi regolatori dell'espressione dell'mRNA, consistono di una doppia catena di circa 22 nucleotidi, ed influenzano la stabilità degli mRNA bersaglio per mezzo del legame con la regione non codificante al 3' terminale degli mRNA. La strategia degli RNAi è oggi un metodo molto popolare per esperimenti di knock-down. Questi vengono condotti usando doppie catene sintetiche di RNAi interferenti, miR sintetici, corte catene di RNA complementari ai miR naturali (antagomiR), o vettori lentivirali esprimenti pre-miR.
- Gli esosomi sono anche attualmente sotto valutazione come veicoli vaccinali (Chaput et al, Semin Immunopathol, 2010). Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo identificato un mutante funzionalmente inattivo di Nef ( G3 C V153 L E177G, Nefmut) che localizza prevalentemente a livello dei cell membrane rafts anche grazie al sito di palmitoilazione ingegnerizzato all'N-terminale (Di Bonito et al, Virology, 2009). Questa caratteristica correla con una particolare efficienza di incorporazione negli esosomi. Abbiamo inoltre osservato che Nefmut agisce efficacemente come molecola trasportatrice negli esosomi di proteine eterologhe anche di grandi dimensioni (fino a 630 aminoacidi) una volta fuse al proprio C-terminale.
- Abbiamo ottenuto riproducibili evidenze che l'RNA genomico di HIV-1, ma non quello processato, si associa efficientemente alle vescicole esosomiali (Columba-Cabezas, 2013). Questo risultato è stato ottenuto per mezzo di un'analisi approfondita, svolta mediante saggi di RT-(q)PCR, del contenuto di esosomi rilasciati da cellule infettate da HIV-1. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di una regione del gene gag di HIV-1 che sembra avere una spiccata tendenza ad essere veicolata nelle vescicole esosomiali. Questa osservazione è alla base della strategia di incorporazione di RNAi qui descritta.
- Il mutante funzionalmente difettivo G3 C V153 L E177G Nef (Nefmut) mostra una grande efficienza di incorporazione in esosomi anche quando fuso al proprio C-terminale con proteine eterologhe. Il nostro gruppo ha già descritto come antigeni eterologhi fusi con Nefmut ed incorporati in VLP a base retro- o lentivirale pseudotipizzate con la proteina di fusione VSV-G per incrementare il trasporto del contenuto nel citoplasma delle cellule bersaglio, sono in grado di indurre una potente risposta CTL specifica. Sulla base di questi risultati, noi ci attendiamo che esosomi a base Nefmut possano funzionare efficientemente come piattaforma vaccinale per l'induzione di immunità CTL contro tumori ed agenti patogeni.

Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dell'AIFA)

- Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia "debulking" convenzionale in pazienti con CKS avanzato, attivata nel 2008.

- Nel quadro dei risultati ottenuti con il Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute conclusosi nel 2012, ed in attesa di reperire ulteriori fondi, è proseguita la preparazione della documentazione relativa una sperimentazione clinica di tipo "proof-of-concept" volta a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) in donne non infettate da HIV. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di fase II condotto in donne HIV-negative affette da CIN1 ad alto rischio di progressione (positive per high-risk HPV e con over-espressione di p16INK4a). Lo studio inoltre sarà multicentrico, randomizzato, in aperto, e sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI indinavir o saquinavir con boosting di ritovavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN.
- Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante biologicamente attiva Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.
- In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis (Monini et al, PLoS ONE 2012). Nell'ambito di questo nuovo approccio vaccinale, nel 2013 è proseguita la sperimentazione clinica preventiva di fase I in tre centri clinici in Italia. In particolare, ad inizio 2013 la fase di arruolamento è stata chiusa per motivi regolatori in virtù del recepimento delle nuove linee guida europee in materia di farmaci sperimentali di origine biotecnologica, secondo le quali non è possibile continuare ad utilizzare la proteina Env approvata per lo studio in quanto non presenta una data nota di validità. Nel 2013 la sperimentazione è proseguita con il monitoraggio clinico dei volontari già arruolati nello studio.
- Infine, il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Il Programma, che comprende anche un trial di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica, è descritto nel suo dettaglio nel paragrafo concernente le attività internazionali extraeuropee del CNAIDS.

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- Accordo ISS/NIH (Programmma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH).

  Il Centro è promotore della cooperazione ISS/Istituzioni USA per lo sviluppo di approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 Aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel Dicembre 2010 sono iniziate le attività previste in questi due progetti biennali.
  - (Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic

intervention against HIV/AIDS). Attualmente il programma è volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le protein Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti recentemente hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il pathway di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (C-type lectin receptors) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. I risultati di questo studio sono stati oggetto di pubblicazione (Monini et al., PLoS ONE 2012).

L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale. Il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, è importante da ricordare gli studi di modeling docking e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con il Prof. Tahirov dell'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con pTEF (Tahirov et al., Nature 2010) e con il quale è stato recentemente ratificato un accordo di collaborazione. Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, sono stati messi a punto nuovi test in vitro per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat. In particolare, il test di uptake della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat (Monini et al PLoS One 2012). Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002).

Fra i nuovi test in vitro messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di uptake della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat (Monini et al PLoS One 2012). Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002).

- Non human Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and non structural HIV-1 proteins.

Il progetto ha come obiettivi: i) sviluppo di una piattaforma tecnologica per la determinazione delle attività effettrici di anticorpi, ii) espansione degli studi delle risposte umorali con particolare riguardo al profilo delle sottoclassi di IgG, allo studio delle attività neutralizzanti ed effettrici (ADCC, ADCVI) e iii) generare anticorpi ricombinanti da PBMCs di scimmia immunizzate e risultate protette dopo il challenge con virus chimerico SIV/HIV. Nell'ambito di questi lavori, al fine di studiare le attività effettrici/anti virali degli anticorpi, sono state generate linee cellulari (CEM-NKr e 293T) ingegnerizzate per esprimere Tat od Env (gp140 clade B e C) sulla membrana cellulare. Inoltre è stato finalizzate e concluso lo studio riguardante il profilo delle sottoclassi delle IgG in scimmie arruolate in diversi protocolli preclinici, osservando interessanti correlazioni statistiche tra risposte umorale, risposte cellulari ed outcome virologico (Titti et al submitted, 2014).

Per quanto riguarda la generazione di anticorpi ricombinanti a scopi terapeutici contro HIV/AIDS, nel corso del 2013 abbiamo amplificato regioni VH/VLk di Ig da una linea cellulare di scimmia producente anticorpi anti-Tat ed –Env. I due frammenti sono stati quindi assemblati in vettori di espressione per la produzione e caratterizzazione di scFV. Al tempo stesso tramite phage display library da una seconda linea cellulare derivata da scimmia immunizzata con Tat abbiamo generato scFV le cui caratteristiche sono in corso di studio.

- Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS" (finanziato dal Ministero degli Affari Esteri).

  Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. E' implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, 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 e' organizzato in tre componenti: 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; 2. Rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice) di vaccini in una azienda sudafricana; 3. Conduzione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

  Nel corso del 2013, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Provincie del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. L'intervento, a supporto dei piani strategici Nazionale e provinciali del Department of Health Sudafricano, è stato volto a rafforzare l'espansione della terapia HAART alla popolazione infettata da HIV tramite i) supporto alle risorse umane, ii) corsi di addestramento e istruzione sul luogo di lavoro iii) rafforzamento delle cliniche pubbliche nel territorio mediante la fornitura di apparecchiature cliniche ad il rafforzamento del sistema informativo sanitario.

  Nell'ambito della Componente 2, nel 2013 sono state consolidate le attività già completate di technology transfer alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

  Inoltre, nell'ambito della componente 3 del programma, nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-

003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

A partire dal 2010 il Centro Nazionale AIDS conduce progetti di prevenzione finanziati dalla Comunità Europea, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno.

Per la prevenzione, le principali attività del Centro nel 2013 sono state le seguenti:

- Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane. Nel 2013 sono state concluse le attività progettuali relative alla popolazione degli Istituti di Detenzione in alcune Regioni Italiane (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna).
- Collaborazione con il Dipartimento MIPI in merito alla realizzazione di un progetto, finanziato dal Ministero della Salute, dal titolo Studio di fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV. Il ruolo del CNAIDS è relativo ai seguenti punti:
  - Partecipazione al tavolo di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:
    - definizione dei siti di attuazione del Progetto
    - definizione del sistema di indicatori
    - predisposizione di strumenti di raccolta dati
    - divulgazione dei risultati
- Avvio del progetto Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'European Centre for Disease Control (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, studi sui comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e applicazione di modelli di peer education. Il progetto è in collaborazione con Associazione ASIS Onlus.
- Avvio del progetto europeo MEET. Meeting the health literacy needs of immigrant populations coordinato dall'Associazione OXFAM Italia nell'ambito del Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013 relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

# Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni ad hoc in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nelle propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2010 è stato avviato un Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi ad hoc, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 158 persone, di cui 91 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida

- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica:
- Registro PMA:
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori 15 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2013 ne risultano attive nel Centro 123 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile, tuttavia il numero di convenzioni attive per anno di calendario è in diminuzione. Nel 2013 il Centro ha effettuato 688 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

## Resoconto attività 2014

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2014 diviso in strutture:

Attività in ambiti istituzionali

- Tra le attività, condotte in modo istituzionale, sono da citare la consulenza esperta fornita sui diversi rilevanti temi: profilo di salute nella Regione Campania, Terra dei Fuochi, gruppo di lavoro sperimentazione metodo Stamina; gruppo di lavoro MUOS Niscemi; profilo di salute nell'area del Poligono di Salto di Quirra, viene inoltre fornita assistenza e consulenza all'AIFA e a quella Europea EMA;
- si è contribuito all'attività di supporto a regioni e Ministero della Salute per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione 2009-12. Si è conclusa l'indagine conoscitiva delle strutture che erogano prevenzione nelle regioni italiane condotta in collaborazione con l'AGENAS;

- si è contribuito alla revisione e proposta di re-ingegnerizzazione dei registri e dei sistemi di sorveglianza di interesse nazionale, in collaborazione con l'Università di Torino;
- si è fornito supporto alle ASL per la realizzazione di indagini di eventi epidemici, sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la Sanità Pubblica e partecipazione al gruppo internazionale GHSAG-EAR per lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce. Sono stati forniti contributi tecnici alla stesura di piani, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte del Ministero della Salute e delle ASL e a interrogazioni parlamentari;
- nell'ambito del Registro Nazionale PMA sono state costantemente aggiornate le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa. È stata effettuata su base annuale l'analisi e la valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; è stata preparata la relazione al Ministro della Salute;
- le attività di "Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute" (MIA-PNAS) sono terminate con l'acquisizione nel Piano Statistico Nazionale ISTAT delle indicazioni e degli standard di monitoraggio attraverso gli indicatori identificati dall'ISS. I dati aggiornati ed elaborati confluiscono, su richiesta del Ministero della Salute, nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001);
- nell'ambito del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) è stata completata l'analisi descrittiva dei casi esposti nel 2010; la revisione dei casi esposti nel 2011; e l'avvio della revisione dei casi esposti nel 2012;
- nell'ambito del Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi (SiN-SIAP), secondo quanto pianificato nell'ambito dell'Accordo Ministero della Salute-ISS dedicato a questa progettualità, sono state avviate le attività di revisione, classificazione a analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari rilevati nel 2007-2009;
- è stata aggiornata con dati i più recenti (2010) la Banca Dati della Mortalità in Italia; analisi con produzione di report;
- si è provveduto alla costruzione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro sul MUOS); allo studio delle patologie asbesto-correlate (UOP nei progetti CCM, coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL e ISS Amianto); allo studio del rischio riproduttivo in aree inquinate (UOP nel progetto CCM coordinato da IFC/ CNR); si è collaborato con il "*WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*" istituito presso il DAMPP ISS e con un WHO *European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn;
- si è provveduto al coordinamento, proposta ed istruttoria dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (26 in totale, 3 afferenti direttamente all'UdS) che costituisce il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese;
- si è provveduto al coordinamento della partecipazione ISS a rilevazioni annuali previste nel PSN (es. Ricerca e Sviluppo);

- si è contribuito alla partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai Circoli di Qualità Sanità e Salute ed Ambiente e Territorio;
- si è fornito supporto al piano nazionale di prevenzione e alla formazione per responsabili e operatori impegnati nei progetti dei piani regionali di prevenzione 2009/2013;
- è stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. I gemelli arruolati a fine dicembre 2013 sono circa 25.000;
- si è provveduto alla manutenzione della Bio Banca CNESPS. La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure.

Attività di comunicazione

- Il Centro gestisce 15 siti web tematici ed il portale di epidemiologia applicata alla sanità pubblica Epicentro rivolto agli operatori sanitari che include aggiornamenti settimanali. È stato istituto un Comitato Scientifico di redazione per il sito web. Nel 2013 sono stati pubblicati 46 numeri e il sito Epicentro ha registrato circa 4.000 accessi al giorno;
- è stato creato il sito web dell'Ufficio di Statistica (l'area con i dati di mortalità è la più visitata in ISS);
- continua la diffusione tempestiva, anche via web, dei risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e regionale, sono state pubblicate 20 sezioni tematiche arricchite dell'analisi delle serie storiche, sono stati pubblicati 8 approfondimenti tematici in occasione delle giornate dedicate alla salute;
- si è provveduto alla produzione e diffusione settimanale dei dati di incidenza delle sindromi influenzali nel periodo dell'influenza stagionale;
- si è mantenuto il coordinamento del sito dedicato a Guadagnare Salute;
- procede l'attività di produzione del BEN che ora include un comitato redazionale, un sistema di *peer-review* per gli articoli, l'abstract in inglese;
- sono stati pubblicati e diffusi (www.tumori.net) i risultati dello studio su incidenza e prevalenza per tumore a livello regionale in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD), svolto in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT);
- è proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF). È proseguita la partecipazione alle attività del Comitato Scientifico dell'ICEmB (Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi, http://www.icemb.org/);
- è stata realizzata un'applicazione, Videof@r, che consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia, nel periodo 2000-2011. È stato pubblicato il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci nella popolazione immigrata. È proseguita la collaborazione scientifica con la Regione Umbria, in particolare è stato pubblicato il rapporto sulla prescrizione farmaceutica nel 2011. Viene mantenuto il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, che include anche un'area riservata per i centri autorizzati e registrati per l'invio dei dati;
- per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari negli adolescenti, indirizzati ai vari portatori di interesse (ragazzi, famiglia, scuola, amministratori locali, ecc) sono state preparati e diffusi alle Regioni materiali di comunicazione;

- sono stati diffusi i risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" attraverso pubblicazioni e partecipazione a convegni;
- sono stati diffusi i risultati del progetto "Prevenzione IVG donne straniere" attraverso partecipazione a convegni e pubblicazioni;
- è stato diffuso materiale informativo della Campagna annuale per il contrasto all'uso rischioso e dannoso di alcol, anche tramite la pagina web dedicata alla tematica www.epicentro.iss.it/alcol. In attuazione della Legge 125/2001 è stata realizzata la dodicesima edizione dell' "*Alcohol Prevention Day*" in collaborazione con il Ministero della Salute, la Società Italiana di Alcologia (SIA), l'Associazione Italiana dei Club Alcologici Territoriali (AICAT) ed Eurocare Italia.

Formazione

- Sono stati organizzati 40 eventi così suddivisi: 18 corsi e 22 workshop/convegni;
- viene coordinato e condotto il Master di II livello in Epidemiologia Applicata in Calabria;
- coordinamento del Piano di formazione 2013 per l'aggiornamento del personale sanitario e amministrativo sugli obiettivi strategici della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute;
- continua l'offerta di formazione, attraverso quattro seminari rivolti ai coordinatori regionali, e un pacchetto formativo a distanza rivolti anche agli intervistatori del Sistema di Sorveglienza PASSI (Progressi per le Aziende Sanitarie per la Salute in Italia);
- continua la diffusione, anche via web, dei risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e regionale, pubblicate 20 sezioni tematiche arricchite dell'analisi delle serie storiche, pubblicati 8 approfondimenti tematici in occasione delle giornate dedicate alla salute;
- è proseguita l'attività di formazione e promozione della registrazione dei tumori nei Paesi dell'Europa Mediterranea (EUROMED);
- sono proseguiti i corsi regionali nell'ambito del piano di formazione per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e un workshop di discussione finale nel Molise. È stato realizzato a Zagabria il corso di formazione per l'impianto del registro degli eventi coronarici in Croazia per lo studio EUROMED;
- è stato organizzato il consueto corso annuale sulla valutazione d'esito "Valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari: dai Clinical Trial agli studi osservazionali" e garantita la docenza a varie sezioni del Master di Epidemiologia per la Regione Calabria;
- sono stati organizzati corsi universitari e corsi internazionali, corsi di formazione per gli operatori sanitari e dell'SSN e un sito di addestramento nell'ambito del programma europeo EPIET e di tirocinio a livello nazionale;
- il Reparto di Farmacoepidemiologia ha organizzato 5 corsi di formazione e 4 convegni in Iss; il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 25 corsi e convegni;
- è stato realizzato il corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione con l'Università di Torino;
- le attività di ricerca, formazione, prevenzione e promozione della salute del Reparto Salute della Popolazione e suoi determinanti sono state dedicate nel corso dell'anno alle

tematiche inerenti l'alcol, il monitoraggio epidemiologico per indicatori di salute, l'invecchiamento;

- è stato preparato il materiale per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari per i bambini, genitori, insegnanti e professionisti sanitari in collaborazione con l'Unità di comunicazione e formazione del CNESPS;
- è stato preparato e diffuso alle Regioni materiale di comunicazione per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari negli adolescenti, indirizzati ai vari portatori di interesse (ragazzi, famiglia, scuola, amministratori locali, ecc), in collaborazione con l'Unità di comunicazione e formazione del CNESPS;
- studio OBSERVANT: è stato organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti;
- diffusione dei risultati del progetto "Prevenzione IVG donne straniere" attraverso partecipazione a convegni e pubblicazioni;
- diffusione dei risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" attraverso pubblicazioni e partecipazione a convegni.

Attività di sorveglianza

- E' stata conclusa la raccolta di dati per il sistema di sorveglianza degli stili di vita tra gli anziani Passi d'Argento;
- nell'ambito del Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi per le Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) sono state effettuate oltre 37.000 interviste. È aumentata la copertura della sorveglianza (partecipanti 139 su 147 ASL) e migliorano gli indicatori di *performance*;
- è stata prodotta la relazione finale dello studio di mortalità per i militari impegnati in Bosnia e Kosovo;
- nell'ambito del progetto EUROMED è stato impiantato il registro degli eventi coronarici in Croazia applicando il software di appaiamento e validazione delle fonti di informazione routinarie realizzato;
- è iniziata l'analisi dei dati raccolti attraverso l'osservatorio epidemiologico cardiovascolare/*health examination survey* (OEC/HES);
- è stato mantenuto il coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza speciale e sperimentale, delle attività di sorveglianza epidemiologica integrata dell'influenza, della sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso e partecipazione a reti di sorveglianza europee con invio dei dati nazionali all'ECDC;
- è stata svolta attività per la salute di popolazioni immigrate: sorveglianza sindromica nei centri di prima accoglienza; promozione dell'accesso alle vaccinazioni (PROMOVAX); identificazione di indicatori per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti a livello europeo (EURO MoMiH);
- è stata svolta attività di sorveglianza e valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, e di monitoraggio della copertura vaccinale per HPV;
- l'attività relativa alla sorveglianza attiva sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria ha riguardato la valutazione dell'efficacia della campagna di vaccinazione antiinfluenzale 2012-2013 e si è concluso lo studio sulla valutazione degli eventi dopo la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (studio SvevaYoung);

- a livello nazionale, sono continuate le attività del sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti naturali con la valutazione della imputabilità delle reazioni gravi;
- sono state condotte le attività nell'ambito del Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE" quali il coordinamento nazionale, la diffusione dei risultati della terza raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale; la preparazione di materiali per la quarta raccolta; partecipazione allo studio *Childhood Obesity Surveillance Initiative* della WHO/Europa; "*HBSC – Health Behaviour in School-aged Children*";
- è stati implementato il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia" in 7 Regioni italiane;
- l'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) all'*International Obstetric Survey System* (INOSS) coordinato dal Regno Unito;
- è stato coordinato e gestito il Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza in Italia per la raccolta dati del 2011-12 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;
- sono state implementate due sorveglianze dedicate alle seguenti problematiche emergenti: esposizioni accidentali a detergenti liquidi per lavatrici in eco-dosi; esposizioni accidentali a liquidi per sigarette elettroniche;
- si è fornita attività di supporto al progetto nazionale di farmacovigilanza basata sui Centri Antiveleni (FarViCAV-nazionale), tramite la revisione e analisi dei casi di errore terapeutico e reazione avversa rilevati nel periodo maggio 2012-maggio 2013;
- è tata svolta attività di sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sorveglianza SEIEVA). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia: arruolamento;
- è continuata la attività di ricerca su *privacy* e etica con indagini KAP applicate al *biobanking*. Si intende disegnare il profilo dei donatori e fornire elementi che possono essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico ed epidemiologico;
- Registro Italiano Artroprotesi: raccolta dati su anca e ginocchio, messa a punto di procedure per l'identificazione e la caratterizzazione del dispositivo medico e valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita;
- è proseguita la collaborazione con la Regione Lazio per il potenziamento e riorganizzazione funzionale della rete regionale di farmacovigilanza. Sono stati condotti due studi di atteggiamento, conoscenza e pratica (KAP) sull'uso dei farmaci in allattamento.

Progetti di ricerca

- È stata svolta un'indagine conoscitiva sulle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione in Italia;
- è stata svolta l'analisi delle raccolte dati esistenti e l'ingegnerizzazione/reingegnerizzazione dei flussi dei dati di interesse sanitario nazionale;
- sono stati pubblicati e diffusi i primi risultati dello studio EUROCARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici adulti e in età pediatrica in Europa (stime al 2008 per 30 Paesi);

- nell'ambito della JA Europea EPAAC (*European Parthership Against Cancer*) e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) è proseguita l'attività di sviluppo di un Sistema Informativo Europeo sul Cancro (ECIS) che integra dati e attività di ricerca in una unica infrastruttura coordinata dalla CE (JRC);
- sono stati pubblicati studi sull'epidemiologia dei tumori rari in Europa e in Italia (RARECARE e RITA) e completata la raccolta dati dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa (RARECARE-NET);
- è proseguita la collaborazione alle attività di analisi e presentazione dei risultati dello studio INTERPHONE (esposizioni diverse dall'uso del telefono cellulare);
- è proseguita l'attività connessa al progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fascicolo 11US/4-Italia-Usa);
- è proseguito il *follow up* sullo stato in vita delle coorti del progetto CUORE; è iniziata l'analisi per lo studio del ruolo della glicemia nella valutazione del rischio cardiovascolare (progetto Italia-USA);
- si è conclusa l'analisi dei dati provenienti da fonti routinarie e da indagini di popolazione per la spiegazione del decremento della mortalità CVD (EURO-HEART II);
- Nell'ambito del progetto MENO-SALE-PIU-SALUTE per la valutazione delle azioni di riduzione del consumo di sale nella popolazione italiana è stato realizzato l'esame di un campione random stratificato per età e sesso di 425 persone 25-64 anni (Torino) con relativa raccolta ed esame delle urine 24h;
- studio OBSERVANT: sono state completate tutte le attività dello studio, condotta l'analisi finale dei dati, e organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti;
- sono proseguite le attività di raccolta ed elaborazione dati previste dalla ricerca finalizzata "*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*". Sono state impostate le attività di monitoraggio clinico;
- sono proseguite 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 Emilia 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;
- sono state avviate le prime attività necessarie alla realizzazione di un nuovo studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio e di un nuovo studio sulla gestione dei pazienti nel post-infarto;
- è stata avviata l' attività del progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravviventi per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale";
- è proseguita l'attività del progetto APACHE (Ricerca Indipendente AIFA) sulla promozione dell'appropriatezza d'uso della profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica, e dellostudio Pro-change: studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio;
- sono state completate le attività relative al progetto ALCOVE (*ALzheimer COoperative Valuation in Europe*);

- è stata condotta un'indagine nazionale sul grado di esistenza e sviluppo di modelli di gestione integrata per le patologie croniche e sulle caratteristiche delle esperienze che negli ultimi anni le Regioni hanno messo in opera su questo tema (progetto CCM);
- si è proceduto all'avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca: Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine; Progetto Salute E Benessere Dei Giovani;
- si è partecipato al progetto del WHO/Regione Europea "*European Childhood Obesity Surveillance Initiative*";
- Progetto della Comunità Europea (DGSANCO) Promoting healthy eating and physical activity in local communities (HEPCOM);
- Progetto "Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum";
- Progetto "Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari finalizzata a proposte di modifiche di assetti organizzativi e di processo";
- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in RSA: validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema";
- Programma di intervento di promozione della salute mentale nelle scuole superiori nell'ambito di Guadagnare Salute;
- Relativamente al progetto "Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie" è stato reso disponibile il sito http://siveas.cnesps.it/ come strumento di interrogazione ed ausilio dei decision-makers nella programmazione e prevenzione basate sulle priorità sanitarie identificate dal modello 'fattori di rischio"';
- Le attività di ricerca a livello europeo e internazionale sono proseguite per i progetti del *7th Framework Program*: AMPHORA (*Alcohol Measures for Public Health Research Alliance*) in qualità di partner coinvolti nell'attività di produzione e disseminazione delle nuove evidenze scientifiche prodotte; ODHIN (*Optimizing Delivery of Health Care Interventions*) per l'attuazione dei programmi di Identificazione Precoce del consumo dannoso e rischioso di alcol ed Intervento Breve (IPIB) in contesti di assistenza sanitaria primaria; ALICE RAP (*Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*) per promuove sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze e comportamenti di dipendenza attraverso un programma quinquennale di attività. Inoltre per l' E.C. PHP BISTAIRS (*Good practice on Brief Interventions*) per intensificare l'attuazione degli Interventi Brevi in tutta Europa e fornire raccomandazioni strategiche e linee guida e per l'E.C.PHP EWA (*European Workplace and Alcohol Project*) studio dedicato all'impatto dell'alcol nei luoghi di lavoro in 11 paesi europei;
- Partecipazione italiana alla *Joint Action RARHA Reducing Alcohol Related Harm* come leader del Work Package di valutazione dell'intera Joint Action e come co-leader del Work Package "Guidelines";
- Variazioni nella gravità dei sintomi depressivi e mortalità in una coorte di anziani italiani (ILSA- *Italian Longitudinal Study on Aging*): studi volti ad analizzare i livelli di gravità dei sintomi depressivi registrati nel corso del tempo nella coorte di anziani ILSA;

- Ricerca Finalizzata 2009 (Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population color) con attività rivolte ad integrare dinamicamente i risultati dello studio IPREA (Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease), a tutt'oggi l'unico progetto multicentrico longitudinale sulla demenza in fase preclinica condotto su una vasta coorte italiana di anziani (4785 soggetti di età 65-84);
- VINTAGE – *Good Health in to older Age* - Alcol e anziani: il progetto europeo.Proseguimento delle attività rivolte a colmare le lacune sull'impatto sociale e sanitario associato al consumo dannoso di alcol negli anziani;
- ERA-AGE 2 – *European Research Area in Ageing* (7th Programma Quadro). Proseguimento delle attività del progetto dedicato allo scambio di informazioni e di best practice dei programmi di ricerca europei sull'invecchiamento;
- FUTURAGE – proseguimento di attività di implementazione e disseminazionenazionale delle principali attività richiamate nella *Road Map for Research on Ageing* con aggiornamento delle banche dati e costante impegno negli incontri scientifici;
- Progetto CAMELIA (CArdiovascular risks, MEtabolic syndrome, LIver and Autoimmune disease): analisi dati, stesura del lavoro;
- è continuata la attività di ricerca su privacy e etica con indagini KAP applicate al *biobanking*. Si intende disegnare il profilo dei donatori e fornire elementi che possono essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico ed epidemiologico;
- Progetto TRIPLE-S (*Syndromic Surveillance Survey*) con UdS leader del WP *Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*: conclusione del Progetto ed organizzazione in ISS del Meeting finale (aprile 2013);
- Progetto *EU New methodological tools for policy and programme evaluation regarding drugs*: studio di indicatori dell'impatto dell'uso di droghe basati su dati sanitari correnti in collaborazione con l'Univ. Tor Vergata;
- Progetto EUROTRACS (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis);
- Studio di valutazione della sicurezza ed efficacia della vaccino pandemico in donne gravide - studio EVIS);
- sviluppo di modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione;
- Partecipazione a un progetto europeo per valutare l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (Fluresp).

# Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal C.d.A. dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la Valutazione e il Controllo analitico dei Farmaci Immunobiologici, inclusi i

Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali e effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale e europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti ed Unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato il batch release ma anche altri prodotti presenti sul mercato Italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti papilloma, anti rotavirus, antipolio inattivato ed altri vaccini di natura batterica. Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) ed internazionali (OMS). Inoltre, gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali ed internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL *Network*), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché Tests di *Proficiency* e Controlli di Qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici, (quali Sieri, Vaccini, Allergeni, Immunoglobuline e Anticorpi Monoclonali, Medicinali Biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che, pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Ad esempio l'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha continuato l'attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione

dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini antiepatite ha continuato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus, e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti *indoor* sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

## Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

I controlli analitici dei prodotti Immunobiologici e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero).

Sono stati espletati circa 400 pareri richiesti dall'AIFA come attività di valutazione di dossier di Immunobiologici relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *Volontary Harmonized Procedure* sempre per la valutazione della parte di qualità nell'ambito delle sperimentazioni di Fase III. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento EOMM diversi pareri insieme ad Esperti per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del D.M. 12 aprile 2012.

Sono stati effettuati circa 860 controlli come Servizi a terzi dell'ISS nell'ambito delle procedure di rilascio lotti di emoderivati, plasma *pool* e vaccini batterici e virali. Sono state richieste circa 60 analisi di laboratorio su campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA nell'ambito del Programma Annuale di Controllo.

Sono state eseguite 64 ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti con l'EDQM di valutazione di *Biological Study Program* per vaccini, derivati del sangue e allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza in malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della salute e l'OMS. Sono stati altresì organizzati programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) per valutare la performance dei laboratori di medicina trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al vaccino dell'influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini per epatite A e B, Hib, nonché di allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Di particolare rilievo per l'impegno e la portata della iniziativa l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di *Twinning* del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, progetto che prevede appunto il trasferimento di 41 metodi prevalentemente dai laboratori del CRIVIB, nonché di metodi utilizzati dai colleghi bulgari (*junior partner*), implementato dai nostri Esperti. Il progetto è stato avviato nel settembre 2012 e si concluderà nel settembre 2014.

# Centro Nazionale Malattie Rare

Il CNMR viene istituito mediante GU n. 157 del 7/7/2008.
La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici

  Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.

- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

  Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (System Biology for Rare Deseases) anche attraverso strumenti bioinformatici.

- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione

  Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR).

- Reparto Farmaci orfani

  Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.

- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare

  Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

## Resoconto attività 2013

*Reparto Test genetici*

Attività CEQ test genetici G.U. N°199 (28/08/2009)

- Gennaio 2013: invio ai laboratori dei risultati dell'VIII turno di Controllo Esterno di Qualità; preparazione ed elaborazione dati CEQ 2012 per il Workshop sul CEQ 2012 tenutosi presso l'ISS il 4 Febbraio 2013
- Febbraio-Aprile 2013: revisione dei criteri di valutazione, del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ e modifiche alla web-utility.
- Aprile 2013: avvio del nono turno del CEQ dei Test Genetici.
  Hanno partecipato e inviato i dati 112 laboratori i quali hanno aderito a uno o più dei sette schemi proposti (Poliposi Adenomatosa del Colon, X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica).
  I campioni analizzati dai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare sono stati preparati e validati in ISS; sono state inviate 372 aliquote di DNA genomico a 69 laboratori.
- Luglio-Novembre 2013 valutazione da parte di sei commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all'ISS dai partecipanti, dapprima via web e poi in ISS.

- Nel turno 2013 è stato inserito il giudizio di performance insufficiente per errori o omissioni gravi commessi dai laboratori nell'esecuzione e nella refertazione del test genetico http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15
- Novembre-Dicembre 2013: preparazione di 236 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la web-utility, nel Gennaio 2014 insieme ad una lettera generale; una lettera di accompagnamento è stata inoltre inviata ai laboratori che hanno ricevuto la valutazione di performance "insufficiente"nello schema di Beta Talassemia.

Formazione attiva

Lezione sul controllo di qualità interno ed esterno di qualità dei test genetici e presentazione dei dati del CEQ 2012 sulla fibrosi cistica e sull'X-Fragile nell'ambito del corso: "Il laboratorio di genetica oggi: complessità ed interpretazione del test, la certificazione, il laboratorio di genetica forense", Scuola Medica Ospedaliera, Complesso monumentale S. Spirito in Saxia, Borgo S. Spirito, 3, Roma, 21-22 Novembre 2013 (relatrice Dr.ssa Federica Censi).

Collaborazione con CEQA-Cytogenetics European Quality Assessment

Attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQ Europeo in citogenetica postnatale su sangue (http://www.ceqas.org/)

Collaborazione con EMQN-European Molecular Quality Assessment

Attività del boarding group dell' European Molecular Quality Assessment (http://www.emqn.org/emqn/About_EMQN)

Interrogazioni parlamentari

Nel corso dell'anno sono state date risposte a tre interrogazioni parlamentari fatte dall'onorevole Reguzzoni riguardanti La Sindrome di Poland (dr.ssa Giovanna Floridia), le talassemie (dr.ssa Giovanna Floridia), La Spondilite Anchilosante

*Reparto Marcatori Molecolari e Modelli Biologici*

Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel corso del 2013 nel Reparto Marcatori Molecolari e Modelli Biologici del Centro Nazionale Malattie Rare è stata focalizzata all'individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei pathways molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto hanno individuato come buoni candidati una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica, i microRNA. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 4 diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma.

1. Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con il Prof. Arthur Zimmermann (SIOPEL). Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti ed analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti. Il progetto (Responsabile Scientifico: Dr. Marco Salvatore) è stato finanziato nell'ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA.

2. Labiopalatoschisi: Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante

il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di GWA è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara.

3. Malattia di Haley-Haley: Il progetto è portato avanti in collaborazione con: Prof. Claudio Talora, Università "Sapienza", Roma; Dr. Gianfranco Biolcati, Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS IFO; Prof. Claudio Palleschi, Università "Sapienza", Roma. I risultati ottenuti hanno dimostrato che cheratinociti ottenuti da pazienti affetti dalla malattia di Hailey-Hailey, mostrano una ridotta capacità proliferativa e di differenziamento in coltura dovuta a uno squilibrio del sistema ossidante-antiossidante correlato ad un incremento dello stress ossidativo e ad un aumento dell'espressione del miR-125b. Nel corso dell'anno sono stati analizzati campioni sierici di pazienti allo scopo di verificare le osservazioni ottenute in vitro.

4. Osteocondroma multiplo: Lo studio è condotto in collaborazione con il Dr. Luca Sangiorgi, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671), all'interno del quale il Dr. Magrelli è responsabile scientifico di una Unità Operativa.

I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo, ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata nello specifico sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai lisosomi. I risultati ottenuti nel Reparto dimostrano che la disbindina è espressa nella retina a livello degli endfeet astrocitari della glia di Müller e suggeriscono un suo possibile coinvolgimento in quegli stati patologici in cui la perdita di polarità di membrana determina un'omeostasi alterata. I risultati ottenuti sono stati pubblicati su Experimental Eye Research 116 (2013) 1-8.

Registro Italiano Fibrosi Cistica

Il reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC Europeo). I dati sono attualmente in corso di revisione per l'elaborazione del report Annuale del Registro Italiano Fibrosi Cistica. Il reparto ha inoltre partecipato alle attività Europee correlate al Registro Europeo Fibrosi cistica, inserendo in esso i dati Italiani.

Attività di formazione

Nel corso del 2013, l'attività del reparto ha coinvolto studenti universitari che sono stati addestrati all'attività sperimentale e, sotto la supervisione del personale del Reparto, hanno portato avanti il loro lavoro di tesi.

Attività istituzionale

Nell'ambito dei compiti istituzionali, nel corso del 2013 il personale del Reparto ha risposto a oltre 20 interrogazioni parlamentari:

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

Presentazioni a convegno

I risultati del lavoro svolto nell'ambito del Registro Italiano Fibrosi Cistica sono stati presentati in occasione del congresso annuale della Società Italiana Fibrosi Cistica (Terrasini, 13-16 Novembre, 2013: "Registro italiano fibrosi cistica: aggiornamento dei dati" Salvatore M., et al.) e in due Concern specifici per addetti ai lavori sul Registro Fibrosi Cistica (Milano, settembre 2013; Roma, ottobre 2013).

European Molecular Quality Network (EMQN)

Il personale del Reparto (Dr. Marco Salvatore) ha partecipato ai due Management Board dell'EMQN come membro Italiano. Gli incontri si sono tenuti a Manchester e a Firenze e hanno affrontato temi relativi alle problematiche connesse con i controlli esterni di qualità dei test genetici a livello Europeo. Questa attività è svolta in maniera trasversale con il reparto Test Genetici del CNMR.

*Reparto Prevenzione, Sorveglianza, Formazione e Informazione*

Malformazioni Congenite e connessa Prevenzione Primaria

Prevenzione primaria e sorveglianza di malformazioni congenite (MC), con approccio multidisciplinare verso i fattori protettivi e i fattori di rischio.

Realizzazione di azioni per la promozione dell'acido folico e diffusione di materiale informativo multilingue per la prevenzione primaria di Malformazioni Congenite (MC). Aggiornamento sito web rivolto a operatori sanitari e popolazione generale.

Coordinamento WP7-Joint Action EUROCAT, (European Surveillance of Congenital Anomalies implementazione di survey, raccolta dati, valutazione, elaborazione di raccomandazioni UE "Primary prevention of congenital anomalies -Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. Disponibile all'indirizzo http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/03/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf;

Attività inserite nel Programma Statistico Nazionale (PSN)

Statistiche da fonti amministrative organizzate - Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC) inseito nel PSN 2011-2013.

Screening neonatale esteso

Progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni", progetto approvato e finanziato dal CCM-Ministero della Salute.

EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development).

Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali per le Malattie Rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR (www.europlanproject.eu). Dopo una prima fase (2008-2011), è in corso un secondo triennio di lavoro (2012-2015), all'interno dell'EUCERD Joint Action. Partendo dai risultati della prima fase, cioè una serie di tools per aiutare i Paesi dell'UE a stabilire ed attuare PN/S nel campo delle MR, EUROPLAN II intende fornire un supporto tecnico e scientifico ai Paesi con vari problemi geografico/economici per l'elaborazione dei loro PN/S per le MR. Per raggiungere tale scopo, sono iniziate nel 2013 una serie di attività di capacity building, dalla dall'individuazione dei bisogni alle azioni di supporto.

*BURQOL-RD (www.burqol-rd.com)* progetto di 3 anni nell'ambito del secondo programma d'azione comunitaria nel campo della sanità pubblica, avviato nell'aprile 2010 e concluso nel mese di ottobre 2013. È stato finanziato dalla DG SANCO per generare un modello mirato a quantificare i costi socio-economici e della qualità della vita connessa alla salute (HRQOL) di pazienti e familiari, per un massimo di 10 MR in diversi Paesi europei. BURQOL-RD rappresenta la valutazione del costo più completa e realistica dell'onere delle MR effettuata fino ad oggi nei Paesi europei. I risultati del progetto indicano che i costi sanitari delle MR sono molto consistenti. Tuttavia, altri costi sociali sono ancora più alti, come la perdita di produttività del lavoro e quello della cura formale o informale, che rappresentano significativi costi occulti che dovrebbero essere resi evidenti per la società.

Medicina narrativa

Dal 2005 la Medicina Narrativa, considerata un approccio complementare alla medicina classica, è parte integrante delle attività del CNMR con l'obiettivo di diffondere la sua applicazione alle MR, tra i professionisti socio-sanitari, i pazienti con MR e le loro famiglie, e le organizzazioni di pazienti. Il CNMR ha intrapreso una serie di attività - nazionali e internazionali - di documentazione, ricerca, comunicazione e informazione all'interno del lavoro del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa". Nel 2013, visti i differenti approcci e metodi relativi alla MN, al fine di chiarire una definizione condivisa, la metodologia e l'utilità pratica (esperienze ed esempi di applicazione), il CNMR ha promosso la Consensus Conference (CC) italiana volta a: (a) sviluppare raccomandazioni (rivolte ai professionisti che operano nei settori medico, sociale e sanitario) per l'attuazione di MN a livello clinico, per quanto riguarda le malattie rare e croniche degenerative e (b) identificare indicatori utili per valutare la loro attuazione. La giornata di celebrazione della CC si terrà nel mese di giugno 2014, unitamente al Secondo Congresso Internazionale su "Medicina Narrativa e MR". Il documento della CC sarà pronto in autunno 2014 e sarà rivolto a operatori sanitari che lavorano in Italia nei settori sociale e sanitario.

Il Concorso Nazionale "Il Volo di Pegaso"

"Il Volo di Pegaso" è un concorso letterario e artistico, promosso dal CNMR dal 2008. Tutti i partecipanti sono invitati a raccontare le loro esperienze attraverso scritti, poesie, disegni, foto e dipinti. Gli obiettivi principali sono: (1) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con MR, così come per tutti i cittadini, attraverso vari canali artistici e letterari, e (2) promuovere e diffondere la conoscenza delle MR in tutti i loro aspetti, attraverso campagne di comunicazione e di sensibilizzazione mirate. I risultati mostrano i diversi punti di vista con cui la malattia si trova a confrontarsi: isolamento ed abbandono, indifferenza e difficoltà di diagnosi e trattamento, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza. Dopo anni di attività, il risultato più importante è la

creazione di una rete nazionale con tutti i partecipanti, fornendo un vero e proprio scambio di idee, condivisione delle conoscenze e aggiornamento. La premiazione della VI edizione è in programma il 26 febbraio 2014 presso l'ISS.

Story Telling on Record (S.T.o.Re.)

"Story Telling on Record" (S.T.o.Re. - www.storeproject.eu) è una partnership europea di 2 anni, finanziata nell'ambito del programma di apprendimento permanente (Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci Agosto 2013 - Luglio 2015). Il progetto, coordinato dal CNMR, coinvolge 7 partner provenienti da 6 Paesi e prevede quattro incontri dei partner e una conferenza finale in Italia. L'obiettivo è quello di progettare una ricerca-azione che comprenda: (a) la formazione dei partecipanti, dando loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, testare e formare le persone nell'uso delle cartelle cliniche integrate (IMRs), e (b) organizzare corsi sull'uso di IMRs per il personale del sistema sanitario. I risultati del progetto saranno diffusi attraverso un sito web dedicato, relazioni scientifiche e 2 libretti (toolkit in inglese e nelle lingue dei partner, su misura per le organizzazioni di pazienti e le istituzioni sanitarie e professionali).

Linee guida

Le attività realizzate nel corso del 2013 si sono articolate come segue:

- pubblicazione della Linea Guida "Gestione dell'aniridia congenita" (aprile 2013);
- inizio dei lavori di sviluppo della linea guida "Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi" (prima riunione di panel settembre 2013);
- attività formativa: International Summer School "Clinical practices guidelines on rare diseases" (8-12 luglio 2013);
- attività di coordinamento di "RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases", progetto quadriennale finanziato nell'ambito del Settimo Programma Quadro dell'Unione Europea, che coinvolge 15 istituzioni di 9 paesi europei (Kick-off meeting Febbraio 2013).

Sorveglianza

REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR.
- Realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi.
- Valutazione della fattibilità di integrare il rnmr con altri flussi informativi nazionali
- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate (comprese quelle incluse nell'aggiornamento al DM 279/2001).

EPIRARE

Il progetto EPIRARE (www.epirare.eu), co-finanziato dall'Unione Europea, della durata di 3 anni, (iniziato il 15 Aprile 2011), è finalizzato alla preparazione di una piattaforma per i registri di malattie rare. Nel 2013-2014 sono stati organizzati 2 workshop, il primo il 21-22 Ottobre 2013 dedicato a "Rare disease and Orphan drug registries", il secondo il 5 Marzo 2014 dedicato specificamente a " National Registries of Rare Diseases".

È stata svolta attività finale di rendicontazione (il progetto finisce ad Aprile 2014) e redazione di articoli scientifici, di cui due già pubblicati e due inoltrati.

RD-Connect

Il progetto RD-Connect, della durata di 6 anni e co-finanziato dall'Unione Europea nell'ambito del 7° Programma quadro è iniziato ufficialmente a novembre 2012. Il CNMR

è coinvolto nel coordinamento del Workpackage (WP) 2 dedicato ai registri ed è leader di due "task" nel Workpackage 6 dedicato agli Ethical, Legal and Social Issues.
Per il primo anno di attività, oltre all'organizzazione e partecipazione alle attività di coordinamento tramite call conference mensili (per ogni WP e di coordinamento generale), e alla partecipazione a 3 meeting di progetto semestrali ed annuali (1st Joint RD-Connect / EURenOmics / Neuromics meeting a Sitges, Barcellona, Dicembre 2012; 1st Jamboree meeting, luglio 2013 a Barcellona, 2nd Joint RD-Connect / EURenOmics / Neuromics meeting Febbraio 2014 ad Heidelberg) il CNMR ha preparato i deliverable previsti per il mese 12 e in particolare "Report on existing databases/registries" e "report on existing guidelines for informed consent".
Inoltre ha preparato i periodic activity report semestrali ed annuali.

Formazione

Progettazione e sperimentazione di modelli di intervento formativo nell'ambito delle mr, per professionisti dell'ambito sanitario (in particolare MMG e PLS) e sociale, pazienti e loro familiari.

Attività del Laboratorio di Medicina narrativa (formazione, ricerca, documentazione, convegni, "Il volo di Pegaso"), anche in collaborazione con istituzioni ed Associazioni.

Informazione

L'informazione è veicolata tramite più canali, al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini (pazienti e familiari, operatori socio-sanitari):

- Telefono Verde Malattie Rare: servizio di orientamento e informazione nell'ambito delle malattie rare;
- Newsletter "Malattie rare e Farmaci Orfani";
- Portale web www.iss.it/cnmr;
- Portale web "acido folico e folati prima di una gravidanza" www.iss.it/acid.
- Attività in collaborazione con Associazioni di Pazienti ed Istituzioni.

Telefono Verde Malattie Rare: Istituito il febbraio 2008 presso il CNMR , il TVMR è numero verde pubblico (800.89.69.49) attivo 5 giorni alla settimana, dalle ore 9:00 alle 13:00. Un team multidisciplinare raccoglie e fornisce informazioni, attraverso un ascolto attivo e personalizzato, su diverse questioni riguardanti le MR: esenzioni dai costi delle cure mediche, centri clinici, centri specializzati nazionali e internazionali, coordinamento delle cure, studi clinici per condizioni specifiche in esecuzione in Italia e all'estero, organizzazioni di pazienti, accesso ai farmaci e servizi speciali ecc. Il servizio è rivolto a qualsiasi persona con un interesse nelle MR, pazienti e loro familiari, operatori sanitari, medici, ricercatori e organizzazioni di pazienti. Dal 2012, il TVMR è parte di una rete europea di servizi di consulenza telefonica e per e-mail per le MR coordinata da EURORDIS.

Supplemento al Notiziario ISS "Malattie rare e Farmaci Orfani": Nato nel 2007 a cura del CNMR, il Supplemento del Notiziario ISS offre una panoramica delle attività del CNMR e, più in generale, di tutte le questioni relative alle MR, dalla ricerca alle organizzazioni di pazienti. Diviso in diverse sezioni, il Supplemento si rivolge a medici di medicina generale, quanti lavorano nell'ambito della salute pubblica a livello regionale e nazionale, ai pazienti, familiari o gruppi di pazienti, e a tutti coloro che sono interessati alle MR. La pubblicazione è distribuita sia in forma cartacea sia in formato digitale, pubblicato sul sito web dell'ISS e del CNMR e inviato via e-mail alla mailing list del CNMR.

Attività in collaborazione con Associazioni di Pazienti ed Istituzioni

Ogni anno, il CNMR organizza una serie di attività di istruzione e formazione sulle MR rivolte alle varie parti interessate (organizzazioni di pazienti, medici di famiglia e infermieri, pediatri, allievi di scuole professionali, etc.).
Nel 2013 si sono portate avanti alcune attività in particolare la Uniamo FIMR, la Fondazione W Ale, e con le altre associazioni coinvolte nei progetti nazionali ed internazionali sopradescritti.
L'attività di ricerca sulle basi molecolari nel 2013 è stata incentrata sulle malattie rare o su patologie ad esse correlate, ed i risultati hanno prodotto varie pubblicazioni internazionali.

*Reparto del Farmaci Orfani*

Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna

Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici.

Ad oggi sono stati inseriti i dati di 105 pazienti provenienti da 10 centri: Firenze, Milano(2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia Romagna.

Progetto: Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy ERT) for Gaucher Disease in Italy" finanziato dal Ministero della Salute. Nell'ambito di questo progetto è stato sviluppato, tra febbraio e giugno 2013, il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva.

Contemporaneamente è stato stilato il manuale per la compilazione delle schede.

L'installazione sul server ISS dell' applicativo GAUCHER è stata completata il 30 maggio 2013.

Le utenze definitive per i centri sono state attivate a metà giugno ed è cominciata la fase per l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione dalle rispettive aziende (Torino, Firenze e Udine).

E-rare2

Nell'ambito del progetto, finanziato nell'FP7, di cui il Centro Nazionale è partner fin dal 2006, è stato condotto uno studio sui sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare nei paesi europei e non.

Ricerca Sperimentale

Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target (Group leader Unit ISS: C. Frank).

Progetto Italia USA 2010: Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic (P.I.: C. Frank).

Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali (P.I. S. Coppola).

Attività istituzionali

Risposta a 15 Interrogazioni Parlamentari.

Partecipazione in qualità di esperto alla Riunione Sezione V del CSS del 10 dicembre 2013 (Frank).

Contributo ad un Atto della Camera.

RELAZIONE SULL'AMMISSIBILITA' DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA AI SENSI DEL DPR 439 /2001, DEL D.Lvo 211/2003 e DEL D.Lvo 200/2007 (Esperto della Commissione: Frank).

# Centro Nazionale Sostanze chimiche

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la gestione delle "sostanze chimiche", le miscele e gli articoli. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l'interfaccia italiana con l'Agenzia Europea per le Sostanze chimiche (ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. Il CSC fornisce il supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, quale Autorità competente *Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals* (REACH) e *Classification, Labelling, Packaging* (CLP), alle Regioni e Province Autonome e alla rete nazionale dei laboratori di controllo per quanto riguarda la normativa europea vigente in materia.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell'ambito delle strutture dell'ISS sulla base dall'art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46 con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla regolamentazione europea, al fine di garantire il supporto tecnico-scientifico necessario all'Autorità competente per l'identificazione dei pericoli, la stima dell'esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione del rischio chimico per la salute umana correlato ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore; in tale ambito ha un ruolo definito dall'Accordo Conferenza Stato – Regioni nel supportate le Autorità competenti per implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo. Con Decreto del Ministero della Salute del 22 novembre 2007 sono stati stabiliti i compiti, il piano di attività e le risorse finanziarie.

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

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

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

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il Risk Assessment Committee, il Member States Committee, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il Biocides Product Committee (BPC), i comitati

OCSE, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) e la Task Force on Exposure Assessment (TFEA) e nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare la partecipazione al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA interviene in diversi processi quali la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)", il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come sostanze estremamente pericolose (*Substance of very high concern* – SVHC) da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CORAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi; gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale; inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, istituito in attuazione alla Legge n.46/2007, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli. Partecipa con propri esperti ai Comitati Tecnici e agli Organi dell'ECHA, alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, fornisce supporto tecnico–scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico. In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009 fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento e analisi e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Il CSC gestisce inoltre le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP e valuta il pericolo relativamente ai prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione e le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze. Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: i) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; ii) Archivio Preparati Pericolosi; iii) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; iv) Banca dati dei Cancerogeni; v) Banca dati dei Sensibilizzanti; vi) Banca dati delle Bonifiche; vii) sistema informatico "conversione *Globally Harmonized System*". In attuazione ad altre disposizioni nazionali e europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il CSC svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC); è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari (CCPF). Nell'ambito delle attività sopradescritte il CSC partecipa alle attività comunitarie e alle attività dell'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità ISO 17025, nel coordinamento dell'esecuzione di indagini

analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e non e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e nella vigilanza. Partecipa inoltre alle attività correlate alla Convenzione di Rotterdam.

Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal D.M. del 22 novembre 2007 in 1.200.000€ /anno a decorrere dal 2009.

## Resoconto attività 2013

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

Nel 2013 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanza e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'Agenzia europea per le sostanze (ECHA), la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP).

Per quanto riguarda le Draft Decisions dell'ECHA sono stati valutati n. 80 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e n. 23 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*).

Nell'ambito del Piano CoRAP è stata completata la valutazione delle sostanze assegnate all'Italia per il 2012 (Idrochinone, Clorometano e Decanolo) e sono state presentate all'ECHA le valutazioni delle sostanze assegnate all'Italia per il 2013 (Octabenzone, Diisodeecil azelato e ter-butil perbenzoato).

Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2013-2016 e ha partecipato al sottogruppo del Comitato degli Stati Membri per l'elaborazione del Piano CoRAP 2014-2016.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha dato inizio alla valutazione in qualità di *Rapporteur* delle proposte di declassificazione dell'acido borico, dell'*octaborate tetrahydrate* (DOT) e del *Disodium octaborate anhydrate* (DOA).

È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione ed autorizzazione presentati all' ECHA dagli altri Stati membri.

È stata effettuata la valutazione della qualità di n. 125 schede di sicurezza sulle sostanze chimiche nell'ambito del progetto di ricerca del Ministero della Salute "Manutenzione e revisione della banca dati delle schede di sicurezza".

*Nanomateriali*

È stata seguita la problematica relativa ai nanomateriali a livello internazionale e nazionale con il Gruppo di Lavoro Nanomateriali del Comitato Tecnico di Coordinamento REACH e il Gruppo di lavoro ISS "Nanomateriali e Salute".

È stata svolta l'attività all'interno del Progetto Europeo NANoREG dell'FP7: *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* e dato supporto al Minsitero della Salute nell'ambito del coordinamento nazionale dello stesso progetto NANoREG.

*REACH-IT- RIPE*

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione *hardware* e *software* delle piattaforme informatiche REACH IT, IUCLID SSL, R4BP (Biocidi) per il collegamento all'ECHA delle Autorità Competenti REACH –CLP e Biocidi, del Ministero MATTM, del MISE, di ISPRA e di ENEA. Sono stati assicurati i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni, supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni e PA mediante l'attività del *Security Officer* REACH IT nazionale che è sottoposta annualmente ad *Audit* da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al *Security Officer* ECHA per la valutazione conclusiva.

Sono stati gestiti gli aspetti *hardware* e *software* della piattaforma informatica *Reach Information Portal for Enforcement* (RIPE) per il collegamento tra il Forum – ECHA con il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP e sono stati organizzati due eventi formativi residenziali RIPE in collegamento web per i n. 140 ispettori regionali RIPE.

*Help Desk CLP*

È stato assicurato il supporto tecnico-scientifico alle imprese da parte dell'Help Desk CLP (HD CLP) nazionale per gli aspetti sulla classificazione di pericolo ed etichettatura e la partecipazione con propri esperti ai lavori del gruppo Helpnet - piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali; è stato organizzato un incontro tecnico per i Ministeri competenti in materia e gli enti tecnici di riferimento e fornito il supporto richiesto all'ECHA nell'ambito della visita dell'Helpnet ECHA presso gli HD italiani REACH, CLP e biocidi. Nell'ambito delle attività HD CLP sono stati forniti pareri e proposte per n. 141 quesiti.

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

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

Risk Assessment Committee (Comitato RAC) presso ECHA;

Comitato degli Stati Membri dell'ECHA (n.6 riunioni);

Enforceability of Restrictions del FORUM dell'ECHA (n.1 riunioni);

Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL) (n.2 riunioni);

Gruppi europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);

PBT Expert Group presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC (n.3 riunioni) e al relativo workshop ECHA;

Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA;

Gruppo OCSE Working Party Manufactured Nanomaterials (WPMN): Steering Group 5/Steering Group 6 Risk assessment and regulatory programmes, su sostanze chimiche (Cooperative Chemicals Assessment Meeting) e sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS).

Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC) (n.3 riunioni ) e relativi Gruppi di lavoro: GL "Sostegno alle imprese" e GL "Formazione e informazione" e il coordinamento del GL "Attività di valutazione e supporto ai Comitati dell'ECHA" organizzando due incontri in cui sono stati presentati i resoconti delle varie attività svolte in ambito REACH, coordinamento dei GL "Formazione ed informazione" anche l'organizzazione della IV Conferenza nazionale REACH (n.10 riunioni) e GL "Nanomateriali".

Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell' Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per n. 19 sostanze pericolose presenti nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici.

Tavolo di lavoro per l'aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su "Usi delle fibre di vetro isolanti - problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego" ( n. 4 riunioni ).

Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS.

Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (Coordination Group – UE) e sui prodotti fitosanitari nella Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari, MS. Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha collaborato alla redazione di linea guida di coadiuvanti per i prodotti fitosanitari.

Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC e Biocidal Product Committee e Working Groups presso ECHA, task force on biocides e gruppo di lavoro "Exposure" presso l'OCSE e del panel on pesticide management presso FAO/OMS.

Biocidi e Fitofarmaci: Commissione Consultiva Fitofarmaci (CCPF), membri del Gruppo UNI U830015, per i servizi forniti dalle imprese di disinfestazione, membri nei Working Group CEN TC/404, Tavolo delle autorità competenti, Task Force sul nuovo Regolamento Biocidi, Autorità competenti in materia di Biocidi presso UE, Comitato Permanente presso l'UE Biocidi.

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

Valutazioni su sostanze, prodotti ed articoli

Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all'uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d'ambiente, effetti tossici di POPPERS, articoli vari, preparati pericolosi, detergenti, filiera del tessile, calzature, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, "scie chimiche" e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di n. 50.

Altre valutazioni hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del codice del consumo (D.lgs. 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenti nicotina e alla loro conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo. Ha partecipato inoltre alle attività del Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare.

Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi

Nell'ambito delle attività di valutazione ai fini dell'autorizzazione di Prodotti Biocidi, compresa l'esposizione ambientale, sono stati valutati n.40 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, n.60 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento comunitario e n.1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n.40 pareri relativi al rischio di esposizione.

In supporto all'ECHA, si è provveduto alla valutazione delle sostanze BKC, DDAC e ATMAC (PT.8), con la conseguente valutazione degli studi e la predisposizione dei documenti addizionali ai First Draft Car, valutate e discusse a livello di Technical Meeting on Biocidal Product (TM II 2013) e predisposto la prima Draft opinion dell'ECHA sulla sostanza attiva ATMAC. Valutato il documento ECHA "Reference source for biocidal archive substances". Sempre in supporto ad ECHA, si è provveduto alla valutazione della sostanza attiva Brodifacoum, con revisione del rapporto CLH concernente la proposta di classificazione ed etichettatura,

Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e Prodotti Fitosanitari e valutazione del rischio per Preparati pericolosi

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 315.pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n. 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati n.8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

*Attività tecnico-scientifica per le Autorità di controllo centrale e regionali*

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

A tale scopo ha elaborato con il Coordinamento Interregionale REACH –CLP, il primo Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP; il Protocollo è stato trasmesso all'Autorità per l'approvazione dell' Accordo Stato Regioni. In tale contesto per il Piano di controllo sono state individuate le sostanze ritenute prioritarie dall'UE, dall'ECHA e sottoposte a restrizioni nei diversi prodotti, quali i detergenti, i materiali per le costruzioni e per il trasporto, la filiera del tessile e del cuoio e altri articoli e le sostanze SVHC in base alle segnalazioni del sistema RAPEX e sono stati definiti i criteri per l'armonizzazione delle attività di campionamento; sono stati selezionati i metodi di prova per i controlli e definiti i criteri per garantire il controllo di qualità dei controlli.

In ambito nazionale ha effettuato attività di controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli anche nell'ambito del sistema di Allerta RAPEX e a seguito di sequestri dei NAS e GdF, con particolare attenzione alle miscele pericolose per sigarette elettroniche.

*Attività di ricerca*

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, sono state focalizzate verso:

studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;

validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all' uso improprio del prodotto;

sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;

studio di un metodo analitico per la misura degli Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione;

sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati ed utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;

sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nelle cartucce e nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;

le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;

le attività sperimentali di ricerca sono alla base delle proposte presentate dal CSC nel corso dell'anno nell'ambito dei bandi per Progetti di ricerca finalizzata, Progetti EFSA, Progetti CCM.

*Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP*

Gli esperti del CSC hanno effettuato attività di docenza in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati a livello nazionale da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute.

Ha svolto attività di formazione (con n.1 tutoraggio) previste dal CTC REACH per i Master REACH organizzati dalle Università di Modena, Bari, Napoli, Camerino, Venezia e dall'Università Cattolica di Roma sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio.

È stato organizzato un workshop "Il Software International Uniform ChemicaL Information Database IUCLID" di due giorni per tutto il personale delle Amministrazioni centrali che utilizzano il software per la gestione dei dossier delle sostanze chimiche e il primo Convegno sulla Sicurezza dei Prodotti chimici in collaborazione con il Ministero della Salute e l'Organismo nazionale di accreditamento.

Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

In conclusione l'Attività di formazione/Informazione ha riguardato la partecipazione a ca. n. 36 Congressi, n. 30 Corsi per personale esterno all'ISS organizzati da Enti, associazioni e imprese sui regolamenti Reach e CLP, sui nanomateriali e sulla predisposizione di Schede di sicurezza e n. 5 corsi interni per personale dell'ISS.

Nell'ambito dell'attività di formazione del personale del CSC, gli esperti individuati in base al Piano di formazione annuale, hanno partecipato al workshop *Making the most of the information on use, exposure and risk in CSRs* e al *Workshop on Substances of Concern.*

*Normative e Linee guida*

Sicurezza e CLP

Le attività hanno previsto l'aggiornamento di normative italiane ed europee svolgendo il ruolo di consulenza e supporto tecnico presso il Consiglio d'Europa, per la stesura della segnaletica di sicurezza, lavoratrici madri, lavoratori giovani, esposizione lavorativa di sostanze chimiche pericolose, esposizione lavorativa a sostanze cancerogene e in merito al regolamento CLP; ha svolto consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico.

La valutazione della potenziale pericolosità di materiali isolanti a base di lane minerali ha comportato la valutazione della loro conformità a quanto previsto dalle norme vigenti e la stima del potenziale pericolo per gli utilizzatori e per gli ambienti indoor a seguito di tali osservazioni, presso il Ministero della Salute è stato istituito un Gruppo di Lavoro per l'aggiornamento della Circolare del Ministero per la messa a punto di indicazioni per la prevenzione dei danni per la salute dovuti all'utilizzazione di fibre vetrose al quale partecipa personale del CSC.

Il centro inoltre partecipa con propri esperti al Network italiano Silice con il coordinamento del gruppo "Normativa".

Biocidi e Prodotti fitosanitari

Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti la Sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del *Guidance document on TE* dell'ECHA e alla revisione delle linea guida OECD (settore: phisical-chemical properties/analytical methods), partecipato ad un *workshop on children exposure to chemicals*

*Attività di supporto tecnico- scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento*

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025.

In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel 2013 un Convegno sulla Sicurezza dei prodotti chimici, normative e criteri di controllo.

Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi.

Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

*Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH –CLP*

Il CSC ha dato supporto all'unità di monitoraggio per la BPL istituita presso il Ministero della Salute (D.L.vo n. 50 del 02.03.2007). Sono state svolte n. 14 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.Sono inoltre state effettuate n. 2 visite ispettive in ambito REACH su convocazione del Ministero della Salute.

*Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

**L'attività 2013 ha riguardato in particolare n. 2771 utenze, nonché la definizione di miscele complesse per l'inserimento in archivio (calcestruzzo).**

***Certificazione CE 0373 per Dispositivi Medici***

**Attività ispettiva e di valutazione per n. 6 fascicoli tecnici (2013) ai fini della certificazione di dispositivi medici ai sensi della certificazione CE per DM ai della dir. 93/42/CEE e n.32 verifiche per la certificazione di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE per Dispositivi Medici la relativa valutazione di fascicoli tecnici.**

# Centro Nazionale Sangue

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'SS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;

promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;

fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;

rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;

fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;

fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;

fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;

fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;

emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;

provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;

definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia e efficienza dei servizi erogati;

promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;

eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;

promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;

esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'UE;

provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;

esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

## Resoconto attività 2013

Il Ministero della Salute in collaborazione con il CNS ha ospitato il Forum globale della WHO *A high level policy makers forum on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation*, nei giorni 8 e 9 Ottobre 2013. L'evento ha assunto un'importanza particolare perché ha coinvolto circa 150 partecipanti provenienti da 50 Paesi diversi del mondo raccogliendo i *policy* e *decision-makers* dei Ministeri della Salute, organizzazioni chiave, agenzie e istituzioni del sistema sangue, al fine di introdurre meccanismi e strategie volti a garantire l'autosufficienza e la sicurezza del sangue e degli emoderivati tramite la donazione volontaria, anonima, non remunerata e responsabile. Gli obiettivi del Forum sono stati raggiunti con successo, in particolare:

affermare i principi di natura etica e solidale alla base della donazione;

condividere le esperienze nazionali riguardo le strategie e i modelli adottati a garanzia dell'autosufficienza;

individuare i divari esistenti e le sfide future e valutare i fabbisogni nazionali e globali di salute in una prospettiva di sviluppo più ampio volto a perseguire l'obiettivo della c.d. Universal Health Coverage, che riconosce all'individuo il diritto alla salute nella duplice accezione giurisprudenziale di diritto di libertà e di diritto a ricevere prestazioni sanitarie;

perseguire e garantire la sostenibilità dei sistemi sangue;

elaborare la c.s. Rome Declaration sull'impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l'accesso alla sicurezza e qualità del sangue e degli emoderivati, alla salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi.

Successivamente, quale sviluppo del *Global Forum*, il Ministero della Salute, in collaborazione con il CNS, ha proposto l'organizzazione di un *Side-Event /Technical Briefing* su "*The Rome Declaration: achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated donation*" presso la sede della WHO a Ginevra, nel giorno 19 Maggio 2014.

*Settore qualità e sistemi ispettivi*

Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sanciti dall'accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Nell'ambito delle attività conseguenti all'ACSR del 16 dicembre 2010, sono proseguiti nel 2013 i programmi di verifica preliminare dei sistemi trasfusionali, avviati nel corso del 2012, con lo scopo di rilevare le carenze strutturali, organizzative e tecnologiche presenti e di pianificare azioni di miglioramento propedeutiche all'avvio dei percorsi di accreditamento istituzionale. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni i propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale, per affiancare i team dei valutatori regionali. In particolare la regione Calabria e la regione Lazio hanno richiesto l'affiancamento dei valutatori del CNS ai team di verifica propri per lo svolgimento delle visite preliminari. In alcuni casi, come nella regione Calabria, il valutatore CNS ha assunto il ruolo di team leader. Per ciascuna visita sono stati redatti report delle visite recanti le non conformità rilevate, classificate in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. I report elaborati hanno avuto lo scopo di fornire ai ST lo strumento per avviare azioni di miglioramento secondo un ordine di priorità stabilito attraverso il peso delle non conformità.

Nel corso del 2013, il CNS è stato impegnato nell'elaborazione conclusiva di un importante ed articolato documento, la "Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti", finalizzato a fornire un supporto concreto ai ST e alle UdR nella pianificazione delle attività di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*). Questo documento intende fornire ai ST e alle UdR, in relazione a questi tre temi, ancora poco conosciuti ed applicati nell'ambito della medicina trasfusionale italiana, ma rilevanti ai fini del perseguimento della conformità ai requisiti europei, le indicazioni metodologiche, corredate da esempi e format, necessarie per ottemperare a quanto prescritto dalla normativa europea in materia di produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le specifiche attività di formazione rivolte ai ST, avviate nel 2012, con lo scopo di supportare i responsabili della garanzia della qualità, individuati dalle suindicate strutture, nell'implementazione dei Sistemi per la qualità. Con l'ausilio di collaboratori esterni con esperienza sia in ambito trasfusionale, sia in ambito di sistemi qualità, sono stati realizzati corsi di formazione residenziale della durata di 4 giorni, i cui contenuti hanno riguardato tutto il processo trasfusionale. In particolare, sono stati svolti, nei mesi di marzo e maggio, 2 corsi, per un totale di circa 60 partecipanti complessivi. La formazione, attraverso l'utilizzo di lezioni frontali teoriche e sessioni pratiche, ha fornito un supporto concreto ai ST per la costruzione e/o l'adeguamento di Sistemi di gestione per la qualità conformi a quanto stabilito dal suddetto ACSR. Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia, un Corso per Valutatori per i ST Italiani (VSTI), finalizzato ad incrementare di 15 unità il numero dei Valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del

succitato ACSR. Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto presso il CEFPAS di Caltanissetta nel mese di ottobre.

Nel mese di aprile, il CNS, su mandato del Ministero della Salute e in riferimento all'esigenza di garantire i livelli essenziali di assistenza (LEA) trasfusionali, ha avviato, con la collaborazione dei Centri Regionali Sangue (CRS), un monitoraggio periodico sullo stato di avanzamento dei sopraddetti percorsi di verifica regionali. I risultati acquisiti per il 2013 hanno evidenziato un generale e preoccupante ritardo nello svolgimento delle attività e nella loro formalizzazione. Pertanto, in relazione alla scadenza prevista per il completamento delle ispezioni regionali (31 dicembre 2014), il CNS, per l'anno in corso, ne ha pianificato un monitoraggio a cadenza mensile.

A ottobre il CNS ha attivato una *Community web* (Progetto Emoqual) con l'obiettivo di sostenere la formazione sul campo dei VSTI iscritti nell'elenco nazionale di cui sopra. Tutti i 136 VSTI sono stati abilitati all'accesso; la loro partecipazione ai lavori riflette l'andamento delle visite di verifica regionali. Il Forum, principale punto di incontro della comunità, è aperto alla discussione di temi critici, orientata alla elaborazione di comportamenti ispettivi qualificati e allineati. Al riguardo, il CNS interviene, assicurando la moderazione, l'aggiornamento dei contenuti e l'inserimento di pareri tecnici su specifici argomenti di interesse. La community offre al CNS anche l'opportunità di testare l'efficacia dei percorsi formativi già adottati e per trarre spunti utili per la definizione delle future iniziative per il mantenimento e la verifica delle competenze dei VSTI, previsti all'allegato B del succitato ACSR.

Nel corso dell'anno, il CNS si è reso disponibile a fornire un supporto informativo/formativo in merito ai requisiti di autorizzazione/accreditamento e all'assetto organizzativo del sistema trasfusionale, in relazione ad esigenze espresse da regioni, aziende sanitarie e società scientifiche del territorio nazionale.

Nel secondo semestre 2013 è stato dato avvio al progetto "Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi delle strutture trasfusionali" (REQST), coordinato dalla Regione Emilia Romagna in collaborazione con il CNS e la Regione Toscana, per i seguenti ambiti: selezione, a partire da classificazioni ufficiali e alternative, di tecnologie significative per il processo trasfusionale e per i requisiti di cui all'ACSR 16.12.2010; incontri di avvio del progetto, con i CRS e i rispettivi borsisti (Bologna e Roma); interventi formativi e di supporto a distanza a favore della comprensione, da parte degli stessi interlocutori, dei requisiti autorizzativi/di accreditamento e della tipologia di strumentazione da censire (Bologna e Roma).

Sono state anche avviate le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS su base UNI EN ISO 9001:2008. In particolare, è stata effettuata una prima ricognizione di quelli che sono i prodotti/servizi erogati dal CNS. La puntuale identificazione di tali prodotti/servizi costituisce infatti la base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, nonché per la loro standardizzazione attraverso la formalizzazione delle relative procedure e documenti derivati.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, a numerose iniziative di formazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, da Aziende Sanitarie, Società scientifica e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Nell'ambito degli adeguamenti normativi, il CNS, coordinatore di un apposito gruppo di lavoro istituito nel 2011, ha portato a compimento la stesura dello schema di decreto recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", che discende dall'applicazione dell'articolo 19 della Legge 219/2005. Questo nuovo atto normativo rappresenta un necessario aggiornamento delle direttive relative alla qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie oggi disponibili. Il decreto è stato strutturato in un articolato generale, ove sono

elencati i principi fondanti, e 12 allegati tecnici, che trattano in maniera dettagliata le fasi del processo trasfusionale, dalla donazione alla trasfusione al paziente ricevente. Nel corso del 2013 l'allegato tecnico relativo ai requisiti dei sistemi gestionali informatici dei ST è stato discusso e condiviso con il Dipartimento dei Sistemi informativi sanitari del MS. La bozza del decreto e dei suoi allegati è stata portata in discussione della Consulta tecnica permanente per le attività trasfusionali, che si è riunita due volte in seduta plenaria ed ha completato i lavori di revisione dei testi delegando un gruppo di lavoro ristretto coordinato dal CNS. I lavori di revisione si sono conclusi nel dicembre 2013.

Il CNS ha partecipato alle attività didattiche del Master di II livello in Medicina Trasfusionale, istituito dall'Università degli Studi di Firenze, Facoltà di Medicina e Chirurgia, anche per l'anno accademico 2012/2013.

*Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)*

Sono sotto la titolarità del CNS la vigilanza, il coordinamento e il miglioramento continuo delle attività della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN) in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza. Nell'ambito delle funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della ITCBN, istituita con Decreto 18 novembre 2009, il CNS ha completato, congiuntamente al CNT, le visite di verifica delle Banche di sangue cordonale (SCO), finalizzate a verificare l'applicazione dei requisiti di qualità e sicurezza nello svolgimento delle specifiche attività, requisiti dettati dalle norme vigenti di matrice europea e da standard tecnico-professionali di valenza internazionale. Solo tre banche non hanno ancora completato le azioni correttive e sono in attesa di conseguire la certificazione. Il CNS, congiuntamente al CNT, ha svolto attività di consultazione tecnica con i professionisti responsabili delle Banche SCO e con il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (IBMDR) attraverso audio-conferenze su argomenti tecnici e attraverso la realizzazione di un incontro di due giorni con i rappresentanti delle 19 banche di sangue cordonale operative in Italia in ottobre 2013 a Reggio Calabria. Nell'ambito del suddetto incontro, sulla base dell'analisi critica dei dati di attività della rete sono state stabilite le linee di indirizzo per le attività dell'anno 2014. In particolare, per potenziare le attività di rilascio delle unità cordonali, sia a livello nazionale che internazionale, è stato deciso di lavorare affinché tutte le banche della rete possano allineare i software di comunicazione con il registro nazionale IBMDR adottando un profilo di dati allargato definito nell'ambito del protocollo EMDIS-CORD. Il collegamento dell'IBMDR ad EMDIS-CORD (attivo con la Francia dal 2011 e con la Spagna dal 2013) ha portato ad un incremento delle unità rilasciate verso la Francia e verso gli USA dal 23 al 37% rispettivamente, ed è in corso la richiesta di condivisione dei dati tra Italia e USA. La rete ha anche condiviso la necessità di adottare un profilo di tipizzazione HLA estesa delle unità cordonali al bancaggio, che possa favorire la selezione delle stesse per il trapianto dei pazienti. La rete sta definendo le Linee Guida per la gestione omogenea e coerente della conservazione dedicata delle unità cordonali. Le linee guida sono volte ad uniformare i comportamenti sul territorio nazionale e a diffondere una modulistica standardizzata e comune a tutte le banche. Un altro ambito di attività è stato definire un protocollo comune per lo screening delle emoglonobinopatie sul sangue cordonale. Tale obiettivo è stato condiviso anche con rappresentanti della Società Italiana Talassemie e Emoglobinopatie (SITE) e con la SIBIOC. Su questo argomento, attraverso la collaborazione delle due società scientifiche, la rete sta approntando la realizzazione di un esercizio di verifica esterna della qualità (VEQ) focalizzato su questa specifica e peculiare attività diagnostica. Sempre nell'ambito della standardizzazione degli esami finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, attraverso un progetto di ricerca coordinato con la Banca dell'Emilia-Romagna (ERCBB), la rete ha predisposto un protocollo operativo per lo svolgimento di due esercizi VEQ, che

coinvolgeranno tutte le banche operative. 14 banche della ITCBN sono inoltre impegnate in un progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. E' stata anche ultimata la raccolta dei dati relativi ai costi delle Banche SCO. Sono proseguite le attività di coordinamento della Commissione multidisciplinare di esperti (commissione DDICO) per fornire pareri scientifici autorevoli sulle indicazioni cliniche alla raccolta delle cellule staminali del sangue cordonale, nell'ambito familiare del nascituro, in presenza di pazienti affetti da malattie che non sono ricomprese nella liste delle patologie con riconosciuta e consolidata indicazione al trapianto. Il percorso di ampliamento della lista delle patologie, per le quali è riconosciuta l'appropriatezza del trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, è ancora in corso per la richiesta di sottoporre la proposta, avanzata dalla Commissione, al parere del Consiglio Superiore di Sanità.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore continua a partecipare, in cooperazione con il CNT, alle attività di formazione degli ispettori nazionali nel campo delle cellule staminali emopoietiche. E' stato realizzato un corso di formazione della durata di 3 giorni, in due edizioni successive, a cui hanno partecipato circa 50 ispettori qualificati nei mesi di settembre e novembre 2013. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di completamento.

*Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha realizzato gli esercizi di VEQ nell'ambito delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Sono stati approntati per l'anno 2013 quattro esercizi: Fase 1 (maggio), Fase 2 (giugno), Fase 3 (settembre) e Fase 4 (ottobre), che compongono il sesto Programma di VEQ sulle metodiche diagnostiche *Nucleic Acid Amplification Technology* (NAT) per la ricerca di HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA, con lo scopo di fornire a tutti i laboratori partecipanti un valido strumento per il monitoraggio della qualità dei saggi analitici e della competenza degli operatori che li effettuano. E' stato anche realizzato l'esercizio VEQ SIERO-4 2013, articolato in 4 fasi da giungo a novembre 2013. Nell'ambito delle attività VEQ è stato anche organizzato uno studio di confronto inter-laboratori per la diagnostica NAT del WNV, che ha coinvolto i laboratori che, nella stagione estivo-autunnale 2013 hanno centralizzato i test WNV-NAT sulle donazioni raccolte nelle aree provinciali a rischio di trasmissione trasfusionale dell'infezione. Per tutti gli esercizi VEQ effettuati sono stati elaborati rapporti tecnici distribuiti a tutti i partecipanti. Dal 2008 ad oggi questa attività istituzionale ha coinvolto il 100% dei centri che effettuano lo screening NAT per HBV, HCV e HIV delle donazioni di sangue sul territorio nazionale e una partecipazione al 70% dei laboratori che effettuano i test sierologici. Hanno anche attivamente partecipato laboratori di ST esteri. Anche nel 2013 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Sulla base della situazione epidemiologica rilevata nella stagione 2012, il CNS ha condiviso le azioni da intraprendere con le regioni Veneto, Lombardia, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, e con il MS. I dati di sorveglianza epidemiologica dei casi umani di malattia neuro-invasiva (MNI) da WNV hanno confermato il persistente interessamento della regione Veneto in merito alla circolazione del virus (Province di Treviso e Venezia), la persistenza del virus in Sardegna e Friuli Venezia Giulia e la comparsa in Provincia di Matera. Complessivamente, sono stati registrati 39 casi confermati di malattia da WNV, di cui 30 in Veneto, 4 in Regione Friuli Venezia Giulia (Province di Udine, Gorizia e Pordenone), 2 casi in Sardegna (Provincia di

Oristano) ed 1 caso a Matera. Tutti i casi sono stati classificati come autoctoni. In conformità alle indicazioni contenute nel documento *West Nile Virus and blood safety: Introduction to a Preparedness Plan in Europe*, versione finale del 30.05.2012, nonché alla luce della situazione epidemiologica pregressa (stagione 2012), è stata delineata per la stagione estivo-autunnale 2013 una linea di intervento basata sull'adozione di misure di sorveglianza attiva dei donatori di sangue, graduata sulla base del livello di rischio rilevato. In particolare sono state poste sotto sorveglianza attiva le province di Treviso e Venezia per la Regione Veneto, tutte le Province della Regione Sardegna, tutte le province della Regione Friuli Venezia Giulia e la Provincia di Matera per la Regione Basilicata, mediante introduzione del NAT *testing* per WNV sulle donazioni di sangue ed emocomponenti dal 1° luglio al 30 novembre 2013; è stato anche raccomandato l'allestimento di sieroteche di campioni delle donazioni raccolte a far data dal 1 giugno 2013 presso i ST operanti nelle stesse aree provinciali con mantenimento dei campioni per almeno 60 giorni calcolati dalla data di prelievo. Nel corso della stagione si sono aggiunte alle misure di prevenzione alcune province della Regione Emilia-Romagna, che si è dimostrata essere interessata dalla circolazione del virus anche attraverso i puntuali e regolari riscontri della sorveglianza entomologica e veterinaria. Nel corso della stagione 2013 in CNS ha coordinato le comunicazioni tra i Servizi di sanità pubblica, i CRS e i ST e le UdR per mantenere aggiornato in tempo reale il sistema trasfusionale rispetto all'ampliamento delle province a rischio e alla conseguente estensione delle misure locali e nazionali per la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da WNV.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS supporta il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Il CNS sta inoltre lavorando alla stesura di un documento scientifico relativo alle infezioni post-trasfusionali, che possa coadiuvare la magistratura nella valutazione/interpretazione dei casi di risarcimento che gli vengono sottoposti. Il documento vuole fornire una base scientifica di riferimento, esplicitando per ciascuna malattia infettiva trasmissibile la patogenesi, l'evoluzione clinica e le possibilità diagnostiche in rapporto al momento del possibile contagio e le relative disposizioni normative vigenti.

*Settore emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2011, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite Convention organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dell'*International Haemovigilance Network*, nel report template *Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel Survey dell'*European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report triennali (2009-2011) di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 13/21) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 13/33). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Il numero maggiore di effetti indesiderati nei riceventi è la reazione febbrile non emolitica (NHFR), più frequentemente associato alla trasfusione di globuli rossi e piastrine, mentre le reazioni allergiche sono più frequentemente associate alla trasfusione di plasma e costituiscono il secondo effetto indesiderato per frequenza associato alla trasfusione di piastrine. Gli effetti indesiderati più gravi (imputabilità 2-3, gravità 3-4) hanno coinvolto

l'apparato respiratorio e/o cardio-vascolare (7 TRALI, 4 TACO, 1 TAD) e sono state causate da incompatibilità ABO secondarie ad errori di identificazione del paziente (8,8%); il 38,2% è rappresentato da reazioni allergiche gravi. L'analisi delle reazioni indesiderate alla donazione ha evidenziato in tutti gli anni considerati un rapporto (in termini di eventi ‰) maggiore e statisticamente significativo ($p<0,01$) di reazioni indesiderate alla donazione in aferesi rispetto a quella di sangue intero. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le sindromi vaso-vagali di tipo immediato (65,9%) e ritardato (11,4%), ematomi (8,3%) e parestesie da citrato (7,0%).

Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (first time o repeat tested), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e Treponema pallidum nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse e presentano un andamento costante o decrementi significativi ($p<0,01$) negli anni.

Nell'ambito della sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione, è stato avviato lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue. Lo studio si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di *follow up* sui donatori positivi agli esami di biologica molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali.

È stato avviato lo "Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione" (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS. È stato definito e discusso il protocollo di studio insieme ai 6 ST partecipanti e distribuito il materiale inerente al progetto. Per garantire il confronto tra le diverse aree geografiche è stato scelto un campionamento stratificato per 3 aree con strati di pari numerosità per ciascuna area. Inoltre, si è tenuto conto della distribuzione nazionale per categoria di donatore rispettando la proporzione 75% e 25% tra donatori repeat e first time tested in ogni strato, con lo scopo di assicurare la rappresentatività nazionale della distribuzione dei donatori.

*Settore tecnico-scientifico*

Nel corso del 2013 sono proseguite le attività inerenti ai seguenti progetti:

Progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- Studio multicentrico *Italian Platelet Technology Assessment Study* (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del *bleeding* grado $\geq 2$ in pazienti trasfusi con piastrine inattivate *vs* pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto prevede l'arruolamento di un numero totale di pazienti pari a 828.
- Studio multicentrico *In vitro and in vivo studies on a new blood component: platelet gel from cord blood* (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale ed unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), *vs* gold standard terapeutici;
- Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo ed allo studio di farmaci plasmaderivati e

ricombinanti. La sperimentazione finora condotta ha permesso di raggiungere interessanti risultati nell'ambito dei principali obiettivi di ricerca.

- Raccolta e studio dei dati relativi all'attività di bancaggio di unità di sangue placentare per trapianto allogenico nelle banche italiane di sangue da cordone ombelicale - sviluppo dei sistemi qualità delle banche pubbliche italiane" in collaborazione con la Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico;
- Progetto "Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue" in collaborazione con la SIMTI;
- Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna;
- Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano.

I progetti di ricerca in collaborazione con l'ISS:

- Progetto relativo alla caratterizzazione dell'espansione ed immunogenicità di cellule eritroidi espanse *in vitro* da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento di EOMM.
- Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università di Roma "Sapienza" relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
- Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.
- Progetto "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento Preparazioni di Riferimento" in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg ed anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
- Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.

Progetti gestionali:

- Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le

differenti banche. In collaborazione con «Sapienza» Università –Roma, Facoltà di Economia e Commercio.

- Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.
- Realizzazione di iniziative e progetti sulle tematiche della salute della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO. In collaborazione con l'Associazione Rete Italiana Città Sane WHO.
- Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
- Progetto di *Full Health Technology Assessment* sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2013 sono stati organizzati i seguenti incontri:

- Workshop. L'errore trasfusionale ABO. Cosa fare e cosa evitare di fare.
- Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze.
- Corso di formazione valutatori nazionali. Regione Sicilia.
- Convegno. L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia. Presentazione del Rapporto ISTISAN "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)".
- Corso di formazione per Responsabili Assicurazione Qualità delle Strutture Trasfusionali.
- Competent Authority Training of Inspectors in Europe (CATIE).
- Corso di Perfezionamento e Corso di Aggiornamento in Economia e amministrazione del Coordinamento della rete trasfusionale e della rete dei trapianti per i funzionari e i collaboratori di amministrazione del CNS, del CNT e dei CRS (in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari).

*Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

i risultati del lavoro di analisi dei consumi dei principali medicinali plasmaderivati in Italia pubblicati nel Rapporto ISTISAN 12/53 "Analisi della domanda dei principali medicinali

plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)", primo lavoro scientifico nazionale in materia, sono stati presentati il 14 marzo 2013 nel corso di un Convegno tenutosi presso l'Aula Pocchiari dell'ISS. L'evento ha rappresentato un'occasione di confronto per le Istituzioni (Ministero dela Salute, ISS, AIFA), le Società Scientifiche del settore e le Associazioni e Federazioni di Donatori di sangue, le Aziende farmaceutiche sulle tematiche del governo, della sostenibilità ed eticità della produzione e del consumo di medicinali plasmaderivati.

In qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha proseguito e portato a termine il progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze". Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l'accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura. I risultati del progetto sono stati presentati a livello nazionale ed europeo nel corso del meeting dell'11 luglio 2013, tenutosi presso l'Aula Pocchiari dell'ISS. Gli argomenti nazionali hanno interessato i rappresentanti e i professionisti delle istituzioni nazionali e regionali coinvolti nella gestione clinica e organizzativa delle malattie rare. A livello internazionale, l'evento ha permesso un approfondimento ed un confronto tra i modelli di accreditamento e certificazione dei Centri e Servizi diagnosi e cura nei Paesi membri dell'Unione Europea. Inoltre, sono stati presentati gli European Standards for Haemophilia Centres sviluppati all'interno del progetto europeo EUHANET project (www.euhanet.org), co-finanziato dall'Executive Agency for Health and Consumers, a cui il CNS ha contribuito come collaborating partner.

In collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano ha avviato il progetto di ricerca finalizzato alla valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite, con particolare riguardo all'appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.

Nell'ambito del "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, sono stati destinati in Afghanistanprodotti eccedenti i fabbisogni regionali e nazionali in base ai relativi progetti di ricerca con pazienti affetti da emofilia moderata e grave in base.

Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia dei suddetti progetti di ricerca sia di accordi/programmi di tipo umanitario sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti". Sempre nell'ambito della cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale a fini umanitari, sono in fase di valutazione progetti di sostegno a diversi Paesi del Sud America, dell'Iran, e sono in corso di definizione accordi di collaborazione con il Ministero della Salute dell'Armenia.

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge ed in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:

ha fornito supporto tecnico-scientifico alle regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;

ha fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute ai fini della valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali

emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni e le PA per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale;

ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni ad hoc, nell'ambito dei rapporti di collaborazione pervisti dalla normativa con l'AIFA.

Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle Linee Guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

*Settore sistemi informativi*

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del Sistema informativo dei ST (SISTRA) e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma *on-line* di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La promozione della donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è stata promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Sono stati realizzati 2 specifici momenti di monitoraggio nazionale, in collaborazione con le SRC per la formulazione del programma nazionale di autosufficienza previsto dall'art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005.

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2013. La programmazione della produzione di globuli rossi (GR) prevede un incremento di 14.625 unità, pari a +0,5% rispetto al 2012. Per quanto concerne i consumi, nel 2013 è previsto un decremento di 2.489 unità, pari a -0,1% rispetto al 2012. Anche nel 2013 si conferma una rilevante carenza di GR a carico di 2 regioni (Sardegna e Lazio), cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 65.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva nelle regioni storicamente autosufficienti di 84.000 unità. Pertanto, la produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici ed il coordinamento in rete esercitato dal CNS, consentono di prevedere, anche per l'anno 2014, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Nel 2013, per la prima volta, tutte le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. Si ribadisce la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della

raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso agli ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva, con interventi programmati ed incisivi. La programmazione per l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati prevede un incremento dell'invio di plasma pari a 1,4% (10.734 Kg) rispetto al 2012, con indici regionali programmati diversificati. La maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e *off-label*.

I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009-2012 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono state oggetto di diverse presentazioni in ambito scientifico e istituzionale e saranno oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa all'anagrafica dei referenti dell'emovigilanza (in totale 256), dei sistemi di gestione della qualità (175) e dei flussi informativi (173) sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 889 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità. Sono state rese disponibili aree di consultazione anche per le associazioni di volontariato, tali da consentire analisi di *benchmarking*.

Sono state ampliate le funzioni della Bacheca nazionale con la possibilità di estrarre i dati di consuntivo sul numero delle unità richieste e sulla percentuale di quelle rese disponibili considerando che sia le richieste che le disponibilità rimangono nella bacheca per tre giorni dopo i quali vengono cancellate automaticamente e possono essere reinserite. Nel corso del 2013 sono state richieste attraverso la bacheca 10.014 unità di globuli rossi, il 46% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 3.596 unità, acquisite da Lazio, Toscana, Abruzzo, Sicilia, Campania e PA di Trento.

È stata rilasciata e resa disponibile a tutte le regioni, PA e i ST delle Forze armate la versione del *software* per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni nell'ambito del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle ST (ex artt.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD. Lgs. N. 207 e n. 208 del 6 novembre 2007". Il progetto, coordinato dalla regione Emilia Romagna e dalla Toscana in sinergia con il CNS e la regione, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate *ad hoc*. Sono state tenute a Bologna e a Roma complessivamente tre giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto inoltre in entrambe le sedi sono stati

effettuati singoli incontri le SRC e i borsisti loro assegnati per concordare le strategie per l'avviamento e la realizzazione del progetto.

Nel maggio del 2013 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2012 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale del 16 maggio 2013. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 84.006 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 13.871.222 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2012 sono stati inseriti in SISTRA. In particolare sono state approvate 519 cessioni e solo 2 sono ancora in fase di approvazione e dovranno essere approvate entro il 30 marzo 2013.

Anche nel 2013, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ a cui hanno partecipato sia laboratori italiani che internazionali, per la ricerca dei marcatori infettivi strategici in medicina trasfusionale con metodiche sierologiche e di biologia molecolare.

Il progetto congiunto tra Ministero della Salute, CNS e regione Puglia sull'applicazione dei requisiti normativi relativi all'implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con SISTRA, si è concluso con la realizzazione degli ultimi due corsi di formazione intitolati "La gestione dell'Emovigilanza con SISTRA". I corsi, realizzati in ripetute edizioni sul territorio nazionale e rivolti ai coordinatori e ai referenti informativi regionali, sono stati fonte d'informazione e formazione sulle funzionalità del sistema di rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale. Nel 2013 si sono svolti i corsi, per regioni, nelle seguenti località: Cagliari per la regione Sardegna e l'evento conclusivo a Bari cui hanno partecipato tutti i responsabili delle SRC.

*Settore comunicazione e formazione*

Nel corso del 2013 sono state svolte le seguenti attività:

Progetto 'Globulandia. Un'avventura in rosso', mostra itinerante ideata dal CNS e allestita insieme al partner Rete Citta Sane della WHO con l'obiettivo di raggiungere scuole di livello medio inferiore e superiore, nonché pubblico generico di ogni età, e gettare le basi di una consapevolezza sull'importanza della donazione di sangue volontaria, come gesto di salute e solidarietà. Nel corso del 2012-2013 è stata ospitata da nove comuni italiani:

- Modena presso la sede di Palazzo dei Musei dal 10 al 21 ottobre 2012;
- Genova in occasione del Festival della Scienza 2012 presso la Biblioteca Universitaria di Genova ex Hotel Colombia Excelsior dal 25 ottobre al 5 novembre 2012;
- Padova presso il Centro Culturale Altinate/San Gaetano dall'11 al 22 marzo 2013;
- Massa presso la Villa della Rinchiostra dal 15 al 19 aprile 2013;
- Milano presso il Museo della Scienza e della Tecnica dal 3 all'11 maggio;
- Roma presso l'Ospedale Carlo Forlanini dal 14 al 21 giugno 2013;
- Pietrasanta (LU) in occasione del Festival della Salute presso la Chiesa di Sant'Agostino dal 26 al 29 settembre;
- Torino presso Centro Giovani Cecchi Point - Hub Multiculturale dal 4 al 16 novembre;
- Udine presso la Sala Ajace dal 20 al 29 novembre 2013;
- Foggia presso l'Istituto Notarangelo dal 2 al 6 dicembre 2013.

Il percorso, con la guida di animatori esperti, accompagna alla scoperta del sangue ed è completato dall'area Bellessere dove i visitatori possono mettersi alla prova su tapis-roulant e cyclette per misurare la loro performance atletica e capire cosa succede al sangue sotto sforzo, migliorando la consapevolezza sull'importanza degli stili di vita e su come mettere in pratica un programma piacevole e salutare per farsi e mantener(si) buon

sangue. La novità inserita nella mostra è nella sezione GAMES ON, dedicata agli esploratori della nostra "avventura in rosso", che preferiscono il mondo digitale: potranno sfidarsi per costruire più rapidamente il puzzle Globulandia, abbinando le tessere con le icone che guidano alla scoperta dell'uso del sangue in medicina nel percorso storico dagli Egizi ai giorni nostri. L'applicazione, studiata dal gruppo del Politecnico di Milano che cura questa parte, si può scaricare gratuitamente per Apple e Androids. La mostra è stata insignita del "Premio nazionale comunicazione, nuovi media e informazione per la salute" all'interno del Festival internazionale del giornalismo della Regione Umbria.

World blood donor day - 14 Giugno 2013 - In occasione della Giornata mondiale del donatore di sangue che si celebra annualmente il 14 giugno, il CNS, in sinergia con le Associazioni e Federazioni di volontariato del sangue e all'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma, ha aperto al pubblico di Roma e del Lazio la mostra espositiva itinerante 'Globulandia: un'avventura in rosso'. L'inaugurazione è avvenuta il giorno 14 giugno 2013 alla presenza del Ministero della Salute, On. Beatrice Lorenzin ed è stata seguita dall'incontro "La giusta armonia tra dono e cura. L'equilibrio efficiente del sistema trasfusionale" con relazioni di: Giuliano Grazzini, Direttore del CNS; Maria Cristina Martorana, Direttore ff SRC Lazio; Aldo Morrone Direttore Generale Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini; Aldo Ozino Caligaris, Presidente Fidas e Coordinatore pro tempore CIVIS.

Festival della Scienza 2013 - Al Festival della Scienza di Genova, dal 23 ottobre al 3 novembre 2013, il CNS ha presentato The Art Side of Blood: un Blood Beauty Contest per i ragazzi in visita così organizzato:

- *make-up room*: laboratorio con un set di "trucchi del mestiere" come inedita tavolozza per comporre quadri o forme che lascino intravedere o creino la suggestione della trama cellulare o delle spettacolari sembianze dei meccanismi di difesa del nostro organismo attaccato da virus e patogeni e di qualche altra dinamica che accade a nostra insaputa mentre conduciamo la nostra vita;
- *fashion showroom*: laboratorio per i più *trend-setter* con ago, filo, bottoni, lustrini e tutto quanto fa "moda" per far sfilare sui manichini i loro capi *cell-style*. T-shirt, scarpe, jeans, accessori da ripensare con un tocco di magia e visionarietà introspettiva;
- *discovery lab*: laboratorio per scienziati e futuri ricercatori con garze, reagenti, vetrini, cerotti per proporre e convincere gli altri visitatori a promuovere la loro piccola installazione di *sci-art*;
- *conference room*: al termine del percorso espositivo e prima dei laboratori, una didattica divulgativa su ciò che è il sangue, i suoi corpuscoli, la morfologia e le anomalie genetiche o di crescita che possono alterarne la composizione, ma anche le grandi speranze che, grazie alla perseveranza dei ricercatori, si affacciano quotidianamente sulla scena della prevenzione, cura e assistenza alle patologie ematologiche.

Grazie alla collaborazione con l'Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi, durante i giorni di apertura al pubblico, è stata realizzata una bellissima e affascinante lettura del sangue come "carrier di informazioni", curata dal Prof. Carlo Ventura, ordinario di biologia molecolare presso il Dipartimento di Medicina specialistica, diagnostica e sperimentale, Università di Bologna.

Il CNS in questa edizione ha avvicinato anche il mondo dei *social network*: la mostra in esposizione in occasione del Festival della Scienza di Genova è stata raccontata e condivisa su Facebook e Twitter. Il *WEB Live Team di Cittain Internet* che ha lavorato in diretta nelle giornate di apertura e poi in remoto, ha raccolto post e commenti inviati da animatori e visitatori: Twitter (87 tweet; 205 follower; 36 foto; 5 video; 435.000 utenti raggiunti; 38

retweet; 26 tweet aggiunti ai preferiti; 23 menzioni); Facebook (3237 amici (+10%); 46 post; 6 album di foto pubblicati; 30 foto pubblicate; 5 interviste; 260 like; 68 condivisioni).

# Centro Nazionale Trapianti

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

Trapianto di organi. Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.

Trapianto di tessuti e cellule. Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DLgs 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).

Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.

Sistema Informativo Trapianti (SIT). Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla legge 91/99 Art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".

Ufficio servizi informatici. Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del problem solving.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

Ufficio comunicazione. Come previsto dalla legge 91/99 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli

sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Infine, afferisce alla Direzione Generale l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

## Resoconto attività 2013

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di Programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitorare, controllare e prevenire il rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione follow-up.

- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- Controllo e sorveglianza degli "Istituti delle cellule e dei tessuti".
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, banking e trapianto di tessuti.
- Raccolta dati e verifica flussi di attività import/export tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (Italian Cord Blood Network, ITCBN)
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.
- Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:
- Sviluppo accordi internazionali con Cina, Grecia, Malta, Slovacchia e Serbia per la cooperazione nei seguenti ambiti: organizzazione delle reti e dei sistemi, sicurezza, qualità; formazione degli operatori ecc.
- MTN.
- FOEDUS Joint action (Facilitating exchange of organs donated in EU Member States). L'azione di cui il centro è promotore, ha due obiettivi principali: individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali e creare strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra paesi in particolare.
- ACCORD (Achieving Comprenhensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union). L'azione congiunta ACCORD è cofinanziata dalla Direzione Generale Health and Consumer Protection della Commissione Europea nell'ambito del programma Public Health ed è coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad essere responsabile della diffusione dei risultati complessivi del progetto, gestirà dei gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.
- Sviluppo degli obiettivi contenuti nell'Accordo WHO per la realizzazione di "NOTIFY", selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti .
- EUROCET128. Progetto europeo in fase di realizzazione che ha quale scopo quello di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati Membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei tissue establishments.

# Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

Certificazione di DM ai sensi della direttiva 93/42/CEE. La Certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione del DM in tutti i paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Viene assicurato il supporto di esperti al Ministero della Salute e alle riunioni del settore a livello nazionale e internazionale. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei DM.

Vengono considerati gli aspetti di conformità alle normative vigenti di officine cosmetiche e prodotti cosmetici.

Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.

Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i DM.

Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

Il Centro è articolato in tre settori:

- Organismo Notificato per i DM (O.N. 0373)
- Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*)

## Resoconto attività 2013

*Settore I*

Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come Organismo Notificato e sulle problematiche dei DM:

- certificazioni di circa 300 Aziende di Fabbricanti di D. M. previe visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500).
- Attività di formazione: all'interno per la formazione e l'aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc. (circa 30 eventi).
- Organizzazione di un seminario sul nuovo Regolamento in discussione alla Commissione UE.

- Partecipazione a riunioni presso il Ministero della Salute (circa 10) di cui 8 presso la Commissione Pubblicità.
- Svolgimento di attività nell'ambito di Convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. Sono proseguite le attività in 10 Convenzioni già in essere nel 2013 e sono stati avviati gli studi su due nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Valutazione aspetti di conformità di officine e prodotti cosmetici e affini
  Nei frequenti casi di situazioni di border line fra D.M. e cosmetici nonchè con altre situazioni affini (dispositivi medici per uso veterinario, integratori alimentari ecc.) sono stati valutati gli aspetti di corrispondenza alle relative normative applicabili. Particolare attenzione è stata riservata alla valutazione di eventuali incompatibilità nella fase di produzione fra le diverse categorie e alla correttezza dei claims rivendicabili.

*Settore II*

Nel 2013 sono stati creati gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS su settori quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessili, prodotti cosmetici per animali, assorbenti igienici.

La trasferibilità dei risultati prodotti si è estrinsecata nella elaborazione di linee guida, di pubblicazioni scientifiche, alcune in-press, su riviste nazionali ed internazionali e di materiale divulgativo.

Nell'ambito della Cosmetovigilanza, svolta anche da altre strutture di questo Istituto, si è creato un gruppo di lavoro che ha identificato e valutato molte delle sostanze allergeniche e di quelle a potenziale attività allergogena emergenti.

Nell'ambito dell'iniziativa promossa dall'ISS "i martedì Scuola&Salute", è stata presentata la relazione "Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)" e, sempre nell'ambito della formazione ha avuto luogo, presso l'Università Cattolica del S. Cuore, il seminario "Attività dell'Istituto Superiore di Sanità nel settore dei prodotti cosmetici".

Si è conclusa la convenzione scientifica stipulata con il Ministero della Salute "Progetto relativo alla linea di demarcazione tra medicinali vegetali, prodotti erboristici ed altre categorie merceologiche a base di piante o di derivati di piante".

*Settore III*

È proseguita l'attività di ricognizione del quadro normativo che dal livello regionale e nazionale si è estesa all'ambito europeo. A tal fine il personale del Centro ha partecipato:

- alla "First International Conference on Tattoo Safety BfR-symposium" tenutasi a Berlino il 6-7 giugno 2013.
- allo "*European Congress on Tattoo and Pigment Research*", tenutosi a Copenhagen il 13-14 novembre 2013, presso il Bispebjerg University Hospital.

La partecipazione a tali eventi ha consentito di ampliare le conoscenze e le prospettive dall'ambito nazionale a quello europeo e internazionale, con lo scambio costruttivo di reciproche esperienze. Risulta confermata la disomogeneità dell'approccio regolamentare che costituisce una evidente criticità in quanto ciò può non garantire pari opportunità di tutela dei cittadini. Pertanto, si ritiene auspicabile l'armonizzazione normativa del settore a livello europeo.

Si fa rilevare che i risultati presentati al Convegno "Tatuaggi e trucco permanente", svoltosi presso l'ISS il 4 dicembre 2012, hanno avuto un'eco nella stesura del disegno di legge n. 771 "Disciplina delle attività di tatuaggio e piercing" presentato nel corso del 2013 alla 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato.

In attuazione della raccomandazione di cui al punto 9) della Circolare n. 2.9/156 del 05.02.1998 del Ministero della Salute (rischi connessi alle procedure di tatuaggio e piercing), sono state realizzate iniziative di sensibilizzazione rivolte agli insegnanti della scuola secondaria, in particolare attraverso la partecipazione alla manifestazione dal titolo "I martedi scuola & salute", che si è svolta il 19 febbraio 2013, in cui sono state presentate due relazioni dal titolo: "Tatuaggi: Generalità e istruzioni per l'uso" e "Piercing: generalità e istruzioni per l'uso" nell'ambito dell'evento: "Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)".

In considerazione della carenza di dati riguardanti il settore tatuaggio, dermopigmentazione e piercing, è stata avviata una collaborazione tra ONDICO e "CNA - Unione Benessere e Sanità", dalla quale è scaturito un questionario pubblicato nel sito CNA, con lo scopo di quantificare il numero di estetiste che praticano anche il tatuaggio e acquisire informazioni utili sulla formazione e sulle modalità di esecuzione. È in corso l'elaborazione delle informazioni acquisite.

È, inoltre, in fase di elaborazione un questionario sulla diffusione del tatuaggio nella popolazione studentesca fra 12-14 anni e fra 14-18 anni in collaborazione con le ASL di Roma.

Il Centro Nazionale ONDICO ha collaborato fattivamente con l'Azienda ULSS 9 e la LILT di Treviso all'organizzazione del "3° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia" che si è svolto a Treviso nei mesi di ottobre e novembre 2013, con il patrocinio della Regione Veneto.

Nella giornata del 2 dicembre 2013, l'ONDICO ha organizzato e realizzato la 2aEdizione del Convegno nazionale su "Tatuaggi e Trucco permanente". Il convegno è stato notevolmente arricchito dalla presenza del Prof. J.V. Serup, direttore della "*Tattoo Clinic*" del Bispebjerg University Hospital di Copenhagen, e presidente della *European Society of Tattoo and Pigment Research.*

*Attività per convenzioni e progetti di ricerca*

Nell'ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute: "Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione ed utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali", nel corso del 2013 è stata avviata una collaborazione con il Dipartimento TES dell'ISS, al fine di approfondire alcuni aspetti tecnologici relativi alle criticità connesse alla progettazione e alla realizzazione dei glucometri e degli autoiniettori di farmaci. Tale attività sarà di supporto per l'elaborazione di linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione ed utilizzo di glucometri e autoiniettori di farmaci.

Nel 2013 è stata presentata la relazione semestrale sull'attività svolta nell'ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute su: "Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici".

È stata effettuata una ricognizione della casistica dei tatuaggi con finalità mediche, sulla base delle indicazioni cliniche e delle parti anatomiche più frequentemente sottoposte a dermopigmentazione. Sono stati descritti, inoltre, i rischi generali e le complicazioni legati a tale attività.

Altri aspetti presi in considerazione sono la ricognizione sulle figure professionali e gli operatori del settore maggiormente coinvolti, il profilo giuridico, gli ambienti di lavoro, attrezzature e strumentario normalmente utilizzato, i materiali e i coloranti utilizzati.

# Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con D.L.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario nel vecchio ordinamento dell'ISS sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS. Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi fomativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Il Settore Sperimentazione Animale, istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

## Resoconto attività 2013

*Settore I: Servizio Biologico (SB)*

Nel 2013 il SB ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2012-2014. In particolare:

Attività di controllo analitico: per la farmacovigilanza, il batch-release e il controllo post marketing su territorio nazionale, sono state sottoposte ai Saggi biologici di Sicurezza su Farmaci e Dispositivi medici n°628 unità di campione. È proseguito il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.

Attività ispettiva: gli ispettori dell'SB, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali, e di MTA destinati a Sperimentazione Clinica e/o Terapie Avanzate.

Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: il personale del SB ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 165 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (D.L.vo 206/01).

Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL dell'EDQM e nel corso del 2013 l'SB ha ricevuto la nuova certificazione a conferma del mantenimento degli standard di qualità previsti dalle norme UNI/EN/ISO 17025.

Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.

Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM); attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con l'SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal D.L.vo 81/08: titolo X, rischio biologico. Nel corso del 2013 il personale del SB ha partecipato al Twinning Italia/Turchia/Bulgaria: Quality control Tests for Human Vaccines and Sera finanziato dall'UE.

Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota dell'SB sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri.

Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'uptake dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno Escherichia coli O157: H7". Nel corso del 2013 è stato messo a punto il metodo Real Time PCR per lo studio dell'espressione genica dei cloni costruiti nel 2012. Sono stati effettuati i primi esperimenti di valutazione di espressione del ceppo wild type e dei cloni mutanti mancanti del gene sodC cromosomale o dei due geni omologhi di origine fagica. Tali studi sono stati effettuati in diverse condizioni di crescita (plantonica o biofilm) ed hanno evidenziato il diverso comportamento ed il ruolo non ridondante dei tre geni, ruolo già emerso nel corso degli studi precedenti mirati ad evidenziare le caratteristiche chimico-fisiche delle proteine da essi prodotte.

*Settore II – Servizio Sperimentazione Animale (SA)*

Attività Istituzionale: secondo quanto prescritto dal D.L.vo 116/92, l'SA svolge attività di coordinamento degli esperti che valutano le richieste di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale. Nel corso dell'anno 2013, sono inviate dal Ministero della Salute, Ufficio VI – Benessere Animale, 355 richieste di autorizzazione per 383 progetti valutati.

Attività di Formazione : il personale laureato del Settore ha svolto attività di formazione sia presso strutture esterne che in Istituto; ha svolto attività di docenza presso altre Strutture quali l'Università di Siena ( Corso di Perfezionamento Scienza degli animali da laboratorio e 3Rs), 8° Corso Scienza degli Animali da Laboratorio (accreditato FELASA) organizzato dal CNR, EBRI e Università di Tor Vergata e i Corsi per Ispettori del Ministero della Salute – Stabilimenti Utilizzatori di animali utilizzati ai fini scientifici (ID RM 1/2013) 10-11 settembre ;

Presso l'ISS, il Settore ha organizzato, in collaborazione con l'AORN Cardarelli di Napoli e con l'Università Federico II di Napoli un Corso per personale tecnico che opera nel settore della sperimentazione animale (9-10-11 ottobre/14-15-16 ottobre) e in proiezione interna, un Corso di formazione teorico pratico per il personale ISS che utilizza animali da laboratorio (3 luglio). Infine ha partecipato al Corso di formazione specifica per i lavoratori organizzato dalla Direzione Generale ISS "Il rischio in laboratorio e in ufficio: identificazione e prevenzione (17 ottobre, 21 novembre, 27 novembre, 16 dicembre).

Inoltre il Settore ha svolto attività di tutoraggio nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Scienza degli Animali da laboratorio dell'Università di Napoli e di Camerino.

Attività di Ricerca: il Settore SA per le specifiche competenze, da anni, ha in corso collaborazioni tecnico scientifiche con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOMM e SPVSA) che hanno prodotto una serie di pubblicazioni.

Il gruppo del Dott. Spadafora ha poi continuato nell'attività di ricerca, in particolare le linee di ricerca svolte nel corso dell'anno 2013 sono stati: studio del meccanismo di azione della trascrittasi inversa endogena (Reverse Transcriptase, RT) nella tumorigenesi e progressione tumorale, sia su cellule tumorali in vitro, che su modelli murini di tumori alla mammella (Murine Mammary Tumor Virus, MMTV), tramite l'utilizzo di farmaci inibitori dell'RT. In questo ambito è in fase conclusiva lo studio, in collaborazione con il Dr. Fais, della combinazione degli inibitori di RT con gli inibitori delle pompe protoniche. Tale collaborazione prevede anche lo studio del ruolo dell'RT nella genesi e rilascio delle nanovescicole (exosomi) circolanti nei tumori e nell'utilizzo di quest'ultimi come veicolo per il trasferimento "orizzontale" di nuove informazioni genetiche.

In fase conclusiva la collaborazione con la John Hopkins University (Baltimora, USA) sulla mappatura genomica degli eventi di retrotrasposizione, mediati dall'RT, sia nei tumori umani che nel modello murino (MMTV) e lo studio del ruolo dell'RT nello sviluppo embrionale, in particolare, analisi dei livelli di espressione dell'RT e mappatura dei nuovi eventi di retro trasposizione durante le fasi precoci pre-impianto.

# Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) e è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, ossia rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete in area locale o *Local Area Network* – LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna e esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo e elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

## Resoconto attività 2013

Nel corso dell'anno 2013 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

*Settore Informatico (SI)*

Il Settore Informatico ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi e l'Amministrazione dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti, distinte tra infrastruttura e architetture software, sono state:

Amministrazione e gestione infrastruttura

- Sistema di posta elettronica istituzionale
- Web Farm
- Database

- *Active directory* del dominio iss.it
- Certification authority del dominio iss.it
- Server applicativi
- Gestione centrale e rete telefonica
- Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it
- Sistema di antivirus
- *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto
- LAN degli armadi di rete e delle VLAN
- *Storage* istituzionale
- Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica)
- *Blade* server
- Sistemi monitoraggio sicurezza rete.
- Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System* – CMS)
- Piattaforma *Sharepoint* per i siti di collaborazione
- Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza
- Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale
- Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione
- Piattaforma DSpace

Servizi

- Virtualizzazione dei server
- Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (File Transfer Protocol – FTP, File Transfer Protocol Secure – FTPS)
- Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network* – VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, *Genetics of Healthy Ageing* – GEHA, TwinNet, ECHA)
- Assistenza utenza rete
- Centralino ISS
- Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail
- Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito www.iss.it.
- Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH.
- *Citrix XenApp* per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*
- Sistema di videoconferenza
- Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO
- Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE
- Formazione in aula didattica informatizzata
- SSIS(ETL) (Piattaforma Integration Service per estrazione, caricamento e controllo dei dati, SQL Server Integration Services for Extraction, Transformation and Load)
- Servizio di videoconferenza attraverso piattaforma web
- Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione

Istituzionale

- L'SI, attraverso i suoi specialisti è membro *dell'Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA e partecipa al "*Working-group on e-protocol submission for OCABR*" nell'ambito dell'EDQM
- Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell'introduzione della fatturazione elettronica
- Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'aggiornamento

del DM 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.

- Partecipazione al progetto European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS)

Servizi a pagamento

- Valutazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità dei siti web.

Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale)

- Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed
- Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO
- Gestione database di bioetica (SIBIL)
- Gestione database Biblioteca ISS (Sebina)
- Gestione database dei termini *Medical Subject Headings* (Mesh) e loro traduzione
- Gestione del portale sulla privacy
- Gestione portale Intranet dell'ISS
- Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti
- Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura

di documenti non reperibili in ISS (RecDoc)

- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle Linee Guida
- Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualita per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento SPVSA.

Gestionale

- Amministrazione del Protocollo ISS
- Amministrazione della base dati Anagrafica dell'ISS
- Amministrazione di applicazione per la elaborazione del Piano triennale
- Amministrazione di applicazione per la gestione delle nomine di esperti dell'ISS
- Amministrazione di applicazione per la richiesta Formazione del personale ISS
- Applicativo per la gestione della Formazione esterna
- Applicazione web per la gestione delle procedure concorsuali
- Attività di controllo
- Brevetti
- Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS
- Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento
- Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione del trattamento economico accessorio del personale
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di *curricula vitae*
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti i titoli di studio del personale ISS
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione per la gestione della sorveglianza sanitaria del personale ISS

- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori.
- Applicativo Intranet per la gestione della Sicurezza e Salute dei Lavoratori (SSL).

Registri

- Registro assuntori GH
- Registro Protesi anca
- Registro Gemelli
- Registro Trichinella
- Registro degli Ipotiroidei congeniti
- Registro AIDS
- Registro per i Difetti congeniti della membrana eritrocitaria
- Registro per il Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)
- Registro sperimentazione EMTICS

Ricerca

Applicativi web per Laboratorio di Riferimento dell'UE (CRL) per i Parassiti (*Community Reference Laboratory for Parasites*, CRLP)

- Applicativo per il controllo dei dati per le SDO
- Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR)
- Comunicazioni per l'EDQM
- Gestione della mortalità in Italia
- Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST)
- Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti
- Gestione e integrazione dati di un Centro Anti Veleno (CAV)
- Gestione informatica di EUROCARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa
- Gestione informatica di Concord, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro mondiale
- Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene
- Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA)
- Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS
- Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri
- Tumori italiani/europei
- Progetto per un sistema esperto da utilizzare per facilitare la diagnosi delle malattie rare
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web nell'ambito del progetto di rilevazione dati del Comitato paritetico sul mobbing
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web rilevazione dati per il monitoraggio delle patologie legate all'acqua
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.

- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle Fioriture Algali.
- Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV.

– Bioinformatica
- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche
- Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini
- Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

*Settore Documentazione (SD)*

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2013 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online e di fornitura di documenti non reperibili in Italia. Ha collaborato con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il CNMR, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida e reperendo la relativa documentazione originale. Ha collaborato con il CSC svolgendo numerose ricerche su archivi online specializzati nel settore. Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, http://www.iss.it/sibi/. Ha partecipato al partenariato *Grundtvig* finanziato dall'UE "*Health literacy and health education fostering participation and improving women's and men's health*" e ha presentato in collaborazione con l'SI il progetto "*Health literacy and patient empowerment through the development of an e-health information system*" che è stato finanziato dal Ministero della Salute (bando ricerca finalizzata 2010).

Inoltre, in qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS il Settore ha organizzato presso l'Istituto due corsi di aggiornamento ECM sulle modalità di interrogazione del PubMed, anche finalizzata all'elaborazione di linee guida; ha partecipato a corsi ECM organizzati da aziende ospedaliere e IRCCS; ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati. È proseguita la collaborazione con il Gruppo interdipartimentale Autismo dell'ISS. Ha collaborato con la Rete per l'Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/, presentando una relazione nella XII giornata REI a Lussemburgo. Ha inoltre presentato relazioni e poster a convegni nazionali e internazionali. Partecipa alle attività dell'*European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL) di cui è membro eletto dell'*Executive Board* (2013-2016) e ha ricevuto l'incarico, insieme alla Biblioteca dell'ISS, di organizzare la conferenza EAHIL del 2014.

*Biblioteca*

Nel corso del 2013 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

acquisizione e gestione di 500 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli;

acquisizione e gestione di oltre 9.000 periodici in formato elettronico e di numerose banche dati documentali;

gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali;

gestione dei prestiti per il personale interno dell'Istituto (219 prestiti, 262 solleciti);

fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.473, di cui 143 a pagamento);

fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (795);

catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti;

aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici (ACNP);

gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO;

gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti;

gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella;

presentazione dei risultati finali del progetto di recupero del Fondo Rari, in un incontro promosso dall'Associazione Italiana Biblioteche (AIB);

partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale;

ciclo di sette seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative;

partecipazione al Sistema BIBLIOSAN con gestione della convenzione con il Ministero della Salute per l'acquisizione delle risorse elettroniche per tutti i 56 partners coinvolti;

*Settore per le attività editoriali (SAE)*

Nel corso del 2012 il Settore per le attività editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: Annali dell'ISS, Notiziario dell'ISS, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici e altre pubblicazioni. Riguardo agli Annali, nel 2012 si è registrato un incremento dell'Impact Factor (IF) che testimonia l'accresciuto interesse per gli articoli pubblicati da parte della comunità scientifica internazionale. Si è registrato anche un notevole incremento nella presentazione di articoli rispetto all'anno precedente. Il numero dei lavori non accettati è salito a garanzia della maggiore qualità scientifica. Si è conclusa la gara per l'affidamento della stampa degli Annali e il cambiamento di stampatore comporterà maggiori oneri per la redazione. La pubblicazione nelle diverse testate istituzionali è proseguita con regolarità, anche se la tiratura delle singole testate è stata contenuta per motivi di budget. Sono stati prodotti più di 50 rapporti ISTISAN, 12 ISTISAN Congressi, e volumi di Dispense per le scuole e Beni storico-scientifici. È stato prodotto inoltre il volume relativo al Quarto concorso "Il Volo di Pègaso. Raccontare le malattie rare, parole e immagini. In cammino", Supplemento del Notiziario dell'ISS.

Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al full text, in remoto e in locale, per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica di accesso libero ai risultati della ricerca. Nel 2012 sono state predisposte, in collaborazione con l'SI, alcune funzioni di export dei dati per ottenere report aggiornati sulla quantità e qualità della produzione ISS. Si sono evidenziate alcune criticità rispetto alla gestione tecnica dell'archivio istituzionale DSpace ISS che hanno determinato a novembre 2012 l'inattivazione del sito web di DSpace ISS. Rimane stabile la prospettiva di realizzare la massima valorizzazione della letteratura scientifica prodotta dall'ISS attraverso i canali dell'acceso aperto.

Produzione grafica e multimediale (poster,immagini e video) a supporto delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS (oltre 500 lavori).

Produzione di documentazione fotografica digitale di esperimenti e loro risultati; fotografie digitali di oggetti e persone in interno e esterno; documentazione di eventi e congressi; scansione, digitalizzazione e elaborazione di stampe e diapositive (circa 6.000 immagini).

Servizio di stampa e spedizione comprendente documenti, rapporti, biglietti da visita, locandine, poster e rilegatura secondo le richieste delle diverse strutture ISS (per circa 250.000 copie) e di spedizione delle rapporti ISS e del materiale da distribuire nelle mostre/fiere.

Attività progettuale. Sono state ideate, predisposte e presentata la proposta di progetto "MAPOS - Multidimensional APproach to Open Science – through networking and training for Global Health" che risponde al bando della CE pubblicato nell'ambito del VII Programma Quadro,

Sezione Science in Society, con scadenza 16 gennaio 2013. La proposta prevede il coordinamento da parte del SAE e la partecipazione di partner di paesi dell'Europa, dell'America Latina e dell'Africa. È previsto il coinvolgimento di ricercatori afferenti a diversi dipartimenti ISS per la realizzazione di specifiche attività del Progetto.

È stato avviato un accordo di collaborazione con l'Accademia delle Scienze detta dei XL per uno studio congiunto della figura del Prof. Marini Bettolo, già Direttore dell'ISS e presidente dell'Accademia delle Scienze. La Convenzione intitolata "Valorizzazione del patrimonio storico-culturale dell'ISS. Il curaro degli Indios da veleno a farmaco" è stata perfezionata nel 2013.

Attività di cooperazione internazionale. Partecipazione ai lavori preparatori e stesura dell'Accordo Quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS, l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione e gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario della Regione Lazio (DEPLazio) e la Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE) di Quito/Ecuador per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute. Le attività previste dal suddetto Accordo prenderanno avvio nel 2013.

Attività di carattere storico. Recupero e conservazione degli strumenti di interesse storico-scientifico dell'ISS. È proseguita la ricognizione degli strumenti scientifici di proprietà dell'ISS situati nei locali di deposito, di tutto il materiale elettronico ad essi relativo (schede inventariali e altro) e stesura di un catalogo cumulativo. Circa una ventina di strumenti sono stati assegnati alla Sala Rari della Biblioteca dove vengono valorizzati e esposti al pubblico.

- Collana "I beni storico-scientifici dell'ISS". I fascicoli sono stati messi in produzione e programmati ("Il curaro degli Indios da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettòlo" e un volume sul Laboratorio di Fisica dell'ISS).
- Video storici. È stata realizzata una intervista sui primi calcolatori utilizzati in ISS.
- Archivio fotografico. È proseguita la scansione di foto storiche, ad opera di un ospite del SAE.
- Beni di interesse storico e artistico. È terminata la ricognizione, lo studio e la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali (Soprintendenza Speciale per il Patrimonio Storico Artistico e Etnoantropologico e per il Polo Museale della città di Roma). Tale accordo è finalizzato alla ricognizione del patrimonio d'interesse storico e artistico di proprietà dell'ISS e, in particolare, allo studio degli oggetti non ancora documentati dislocati all'interno delle varie strutture: dipinti, sculture e altri oggetti d'arte dei secoli XIX e XX. Ciò anche ai fini dell'adeguamento dell'ISS alla normativa sul patrimonio culturale, DL.vo 42/2004. Si è proceduto al rinnovo di un anno di questa convenzione per poter completare la catalogazione dei beni. Si prevede la pubblicazione di un catalogo dei beni di interesse artistico schedati in ISS.

Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo (Terza Conferenza Nazionale sulla Ricerca Sanitaria a Cernobbio, 4° Conferenza Nazionale sulla Formazione Continua in Medicina a Cernobbio, e 7° Forum Risk Management in Sanità/1° Forum Internazionale Sviluppo Ambiente e Salute ad Arezzo). In occasione delle manifestazioni sono stati prodotti video promozionali delle attività ISS.

Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole in collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti di SPVSA, MIPI e EOMM. In occasione della XXII Settimana della cultura scientifica e tecnologica promossa dal MIUR, è stato organizzato, in collaborazione con i Dipartimenti di TES, MIPI, AMPP e CNESPS e il

Centro Nazionale ONDICO, il seminario "La salute nell'astuccio 2". Dall'ISS spunti per un'azione didattica destinato agli studenti degli istituti di istruzione secondaria superiore. È proseguita la partecipazione al Progetto europeo "e-Bug" in collaborazione con il Dipartimento di MIPI.

Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore. Nell'ambito della European Association of Science Editors, il personale SAE ha avuto ruoli di responsabilità nel Publication Committeee e nel Council. Nell'ambito della European Association of Health Information and Libraries, il personale del SAE ha avuto ruoli di responsabilità nell'Editorial Board, nel Council e nell'organizzazione dei convegni annuali.

Attività di traduzione in italiano di linee guida e di altri documenti di rilievo nel settore dell'editoria scientifica. In particolare, è stato curato l'aggiornamento delle Linee guida dell'EASE per gli autori e i traduttori di articoli scientifici in lingua inglese.

Partecipazione al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato Bioresource Research Impact Factor (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo BRIF and journal editors, di cui fa parte il personale SAE, ha continuato la sua attività di sensibilizzazione rivolta agli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Sono stati contattati e sensibilizzati l'International Committee of Medical Journals (ICMJE), il Committee on Publication Ethics e la European Association of Science Editors. Alcuni risultati delle attività sono stati presentati nel corso di Convegni internazionali.

Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del quarto concorso artistico letterario "Il volo di Pegaso" (pubblicazione del volume contenente tutti gli elaborati presentati al Concorso e allestimento di una mostra). La competenza editoriale del SAE è stata richiesta per la nuova rivista Rare Diseases and Orphan Drugs.

Collaborazione alla REI promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica", e al sistema informativo SIBIL (Sistema Informativo per la Bioetica In Linea).

Partecipazione alla task force italiana del Progetto europero MedOAnet (Coordinated Open Access policies and strategies in Mediterranean Europe, www.medoanet.eu ) per contribuire alla definizione di una normativa italiana a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni e dati della ricerca.

Partecipazione ai lavori dell'ESCO Reference Group "Healthcare and social work activities", in collaborazione con il Settore Documentazione ISS, per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture).

# Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche e elaborate pubblicazioni.

## Resoconto attività 2013

Formazione

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2013, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 61 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.734 partecipanti.

Nell'anno 2013 sono stati attivati due corsi FAD che termineranno a fine marzo 2014, si è inoltre svolto un corso FAD iniziato alla fine del mese di ottobre 2012 e terminato a fine giugno 2013, il quale ha registrato un numero complessivo di 1.083 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2013 sono state organizzate 59 manifestazioni con circa 6.000 partecipanti.

Al progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", hanno aderito e collaborano 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma.

È continuata la collaborazione con il Ministero della Salute nell'ambito dei Disturbi del comportamento alimentare con l'organizzazione di un apposito convegno nazionale.

È stata attivata una collaborazione con Ministero della Salute in relazione al Work Package sulla valutazione globale della *Joint Action* EU SHIPSAN ACTdella Commissione Europea.

È stata attivata una convenzione per la formazione abilitante alla Dirigenza di struttura complessa (DSC) ai sensi del DPR 484/97 per i DSC della Regione Piemonte.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze e con FADOI nell'ambito del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

È stato siglato un accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

Attività di Ricerca

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici e tecnologie FAD) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

**Attività Internazionali**

**Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocini proseguiti con i paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari paesi in transizione e in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale inclusa l'attivazione di un Memorandum di collaborazione con la struttura del Governo Israeliano (MATIMOP) incaricata del trasferimento tecnologico dalla ricerca ai processi produttivi.**

# Progetti Speciali

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

# Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

# Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare. In questo contesto, l'ISS ha promosso nel 2006 una specifica "*Call for proposals – Rare Disease,* 2006" invitando la comunità scientifica a presentare progetti di ricerca rivolti allo studio e all'approfondimento delle malattie rare. In questo contesto sono stati finanziati 82 progetti principalmente focalizzati su tre tematiche rivolte a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. Dal 2007, ciascun responsabile scientifico è stato invitato a illustrare e discutere, durante l'annuale Congresso internazionale sulle Malattie Rare e Farmaci Orfani, organizzato all'ISS, lo stato d'arte e gli avanzamenti scientifici del progetto. Il Congresso in questione infatti è un'importante opportunità per la discussione scientifica e per stabilire nuove

reti collaborative. I principali risultati ottenuti in ciascun progetto sono stati pubblicati nei Volumi ISTISAN Congressi (07/C8 e 08/C10).

### Resoconto attività 2012

L'accordo bilaterale fra ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha portato nel corso degli ultimi anni al finanziamento totale di 136 progetti di ricerca coordinati da Ricercatori dell'ISS e di altri enti di ricerca nazionali. I progetti sono statti sviluppati nell'ambito delle seguenti tematiche:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza e efficacia;
- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati. I risultati ottenuti da questi progetti sono stati oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche (PubMed) e presentazioni in convegni nazionali e internazionali.

## Oncologia

*La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie*

Lo studio del proteoma e delle caratteristiche quantitative/funzionali delle proteine in pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di

formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di *know-how* dai laboratori USA al nostro Paese.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo in Italia (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una copiosa produzione scientifica, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di ben 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per 6 dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di 2 imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e, grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, all'avvio di 4 studi clinici.

## Resoconto attività 2013

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso sia sul versante statunitense, presso i laboratori della GMU, che in Italia presso le infrastrutture (*Facility*) implementate in Italia grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici sono stati raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale e stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale Maggiore di Milano, con il coordinamento dell'ISS. Per eseguire le suddette analisi, i ricercatori della GMU selezionati in Italia nell'ambito del Programma, hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS specifici sottogruppi di sieri selezionati per tipo di tumore e stadio clinico e stratificati per sesso ed età, con relativi controlli da soggetti sani. I sieri sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso in laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica ed oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pre-trattati con le nanoparticelle sono attualmente in corso ed hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (per esempio per il cancro della prostata) la cui validazione è in corso. Nel mese di Marzo 2013 è stata organizzate ed eseguita una spedizione di sieri da analizzare riguardante gli studi sul cancro dell'Ovaio e del Colon. Nel corso del 2013 è stata anche completata e pubblicata la prima parte degli studi condotti dalla *Facility* di Analisi di Miscele Complesse di Proteine (*Complex Protein Mixture CPM Analysis*) creata nell'ISS con ill supporto del Programma di Oncoproteomica Italia-USA. Tali studi hanno consentito di sviluppare una nuova metodica, identificata con il nome TRIDENT e oggetto di richiesta di brevetto internazionale,

per analizzare le proteine del siero, la cui applicazione ai pazienti affetti da melanoma cutaneo ha consentito di identificare alcuni nuovi biomarcatori potenzialmente utili per la diagnosi precoce del suddetto tumore. L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali che si aggiungono alle altre attività che hanno portato allo sviluppo di numerosi brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA, alla creazione di imprese *spin-off* e all'avvio di diversi studi clinici.

## Accordo tra ISS e *National Library of Medicine* (NLM): formazione medica e servizi sanitari

La collaborazione dovrebbe svilupparsi secondo due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale). Uno sviluppo particolare è previsto nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di trial clinici virtuali.

Risultati attesi: moduli formativi multimediali evoluti; paziente virtuale e organizzazione sanitaria virtuale approntati e disponibili su portale dedicato; *trial* virtuali impostati e validabili anche attraverso una specifica collaborazione che verrà proposta all'autorità regolatoria nazionale.

Trasferibilità: anche se lo sviluppo digitale non è sottoposto a brevettazione, si definiranno pacchetti di servizio che saranno erogati secondo il nomenclatore tariffario dell'ISS. Quanto sviluppato in *open source* sarà depositato presso il sito del riuso dell'autorità informatica centrale.

## Attività internazionali

L'ISS nel suo nuovo ordinamento si presenta come l'ente di servizio dell'SSN, al quale fornisce supporto tecnico-scientifico e del quale può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i PVS.

Le attività dell'URE si collocano nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo Italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;

- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e Ministero degli Affari Esteri) in Paesi da questo ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione di esperti a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

## Resoconto attività 2013

Sono proseguite le attività internazionali nei seguenti ambiti:

- Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso l'MRI dell'Università di Alessandria.
- Si sono concluse le attività ISS nell'ambito del progetto MAE-DGCS con la Facoltà di Medicina della Liberia.
- Programma EUROsociAL di cooperazione tecnica dell'Unione Europea sulla vigilanza delle disuguaglianze in salute in America Latina.
- Progetto EuroMed "Fattibilità di un Registro di Popolazione per l'Infarto Acuto del Miocardio" in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia), in collaborazione con il CNESPS.
- EUCERD-Joint Action, in collaborazione con il CNMR-ISS per lo sviluppo di piani nazionali sulle malattie rare nei Paesi dell'UE.
- Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), con la Tianjin University of Traditional Chinese Medicine.
- Laboratorio Congiunto (PENTA) per la cooperazione scientifica e tecnologica nel settore della Resilienza e delle minacce su larga scala in Salute Pubblica tra ISS e BEN GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV (Israele).
- Piano d'Azione 2011-2014 relativo al Protocollo intergovernativo italo-cinese per la cooperazione sanitaria (del 19 aprile 2000).
- Memorandum of Understanding firmato dall'ISS e il China National Health Development Research Centre per la cooperazione nel settore della ricerca sulla scienze mediche e sui sistemi sanitari.
- Progetto di particolare rilevanza scientifica su nuove tecnologie formative con l'Università McGill di Montreal (Canada).
- Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma.
- St. John's University di New York nell'ambito del Master Global Development and Social Justice.
- Commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici degli accordi bilaterali tra Italia ed Israele.
- Karolinska Institutet e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi simulati per formazione innovativa in ambito biomedico e psicosociale.

Per quanto concerne nuove collaborazioni:

- È stato sottoscritto tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica del Montenegro) un Memorandum of Understanding di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica.
- Sono state attivate le procedure per sottoscrivere un accordo quadro di cooperazione con la School of Public Health e l'Università della Repubblica della Moldavia.
- È stato prospettato il rinnovo del Memorandum of Understanding per la cooperazione con l'Istituto di Salute Pubblica della Repubblica Serba.
- All'interno della Joint Action EU SHIPSAN ACT, il Ministero della Salute ha attivato un contratto di servizio con l'ISS nell'ambito del WP3 dedicato alla valutazione globale delle attività.

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

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo D.L.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale

specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche (*Dendritic Cells* – DC) denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

## Resoconto attività 2013

Nell'ambito dell'attività di produzione di farmaci cellulari è stato chiuso lo studio clinico *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma e nel corso del quale sono stati arruolati 7 pazienti. Di questi solo 5 hanno ricevuto il trattamento. Non è stato possibile somministrare il vaccino terapeutico a due dei pazienti per motivi legati alle loro condizioni cliniche. Nel primo caso la produzione del farmaco è stata interrotta a causa di un eccesso di contaminazione granulocitaria, dovuta all'alterata formula leucocitaria del paziente; nel secondo caso il paziente è andato in progressione nell'intervalo di tempo compreso tra la procedura di aferesi e il rilascio del vaccino. L'obiettivo primario dello studio, cioè la tollerabilità del vaccino cellulare, è stato raggiunto. Non sono, infatti, stati registrati eventi avversi dopo le somministrazioni del trattamento tranne sporadici e passeggeri fastidi al sito d'inoculo. È stata anche completata la raccolta dei campioni di *follow up* dei pazienti e i risultati dei saggi, necessari a rilevare la risposta immune elicitata dal trattamento, sono attualmente in fase di valutazione.

Nel corso dello scorso anno abbiamo inoltre completato la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due ulteriori protocolli sperimentali:

Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete

hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities (Collaborazione con Università Sapienza di Roma), attualmente in fase di autorizzazione;

IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial. (NLH-IFNDC-2) (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma), autorizzato dalla Commissione a Gennaio 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS, la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari. Nel 2013 è stato raggiunto un importante risultato nell'ambito dell'attività di EATRIS con il conseguimento dello stato giuridico di ERIC.

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

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

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

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

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in una fase di servizi e consulenza al progetto prima della sottomissione al Comitato Scientifico (ECRIN *Scientific Board*). Quest'ultimo valuta il progetto sul piano scientifico e ne verifica la rispondenza ai requisiti richiesti: in caso di giudizio positivo, lo studio multinazionale viene supportato e l'infrastruttura fornisce tutti i servizi necessari alla sua attuazione, dalla sottomissione alle autorità competenti ed ai comitati etici sino al monitoraggio, al reporting degli eventi avversi, al data management e alla formazione del personale.

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

Attualmente in ECRIN sono rappresentati 14 Paesi europei (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) che partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici (nodi) o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le

istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso *l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* – INSERM) dagli *European Correspondents*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali.

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

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

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

## Resoconto attività 2013

Nel 2013 sono stati finalizzati e firmati i documenti previsti per la richiesta di riconoscimento del Consorzio Europeo delle infrastrutture di ricerca ERIC e il 29 novembre la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e la Francia come coordinatore.

Nel corso del 2013, nell'ambito del progetto FP7 ECRIN-*Integrating Activity* (ECRIN-IA), il WP7, al quale l'ISS partecipa come coordinatore di ItaCRIN, ha lanciato il bando per il sostegno di *trial clinici* multinazionali nelle aree di malattie rare, dispositivi medici e nutrizione e sono stato selezionati otto progetti europei.

Riguardo al nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, nel 2013 è stato aggiornato il sito web (www.itacrin.it), in cui sono riportate le informazioni utili ad illustrare obiettivi, attività e progetti correlati al nodo. Il sito prevede anche un'area riservata, per i soggetti interessati a partecipare alle attività del nodo, sia in veste di esperti in grado di fornire consulenza, sia in veste di ricercatori legati a strutture (centri di ricerca clinica e/o unità di sperimentazione clinica) in grado di fornire servizi per la sperimentazione.

L'identificazione delle strutture potenzialmente interessate a partecipare a ItaCRIN è iniziata attraverso il database, messo a disposizione dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali dell'AIFA, che raccoglie i ricercatori italiani responsabili di studi clinici multinazionali, nelle diverse aree di ricerca medica. Nel corso dell'anno, l'elenco è stato elaborato allo scopo di predisporre un indirizzario utile a contattare direttamente i responsabili e sottoporre loro il questionario preparato da ECRIN, al fine di individuare i servizi disponibili presso le strutture in cui tali ricercatori operano.

Il questionario è stato pubblicato online nell'area riservata del sito di ItaCRIN e sarà il punto di riferimento per la creazione del database in cui saranno raccolte le informazioni anagrafiche

dei ricercatori, le strutture di riferimento e le attività di servizio messe a disposizione. Ciò costituirà lo strumento chiave per la realizzazione del nodo stesso.

# Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

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

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (in vitro e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

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

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

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

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

*Importanza della sperimentazione di fase I*

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

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

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

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

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

### Resoconto attività 2013

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21/10/2011, ha continuato ad operare per tutto il 2013. Nel corso dell'anno si sono svolte undici riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 75 domande di autorizzazione (il numero più alto mai registrato fino a questo momento) e 163 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

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

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

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

Nel corso del 2013, a seguito delle note vicende riguardanti il cosiddetto "metodo Stamina", la Commissione ha discusso approfonditamente sui criteri che dovrebbero essere seguiti per la sperimentazione di terapie cellulari. Da tale discussione è scaturito il proposito di pubblicare sui siti di ISS e AIFA i requisiti (in termini di razionale, evidenze precliniche, modalità di preparazione, ecc.) identificati al riguardo dalla Commissione.

## Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o

interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

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

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

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

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

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

Campioni di urine delle 24 ore vengono stoccate in tubi da 10 ml, conservati in scatole che permettono la mappatura e conservate in freezer a -80°C.

La saliva viene conservata a T ambiente finché non viene processata per estrarre il DNA genomico. Le aliquote di DNA sono conservate a -80°C.

I frammenti di cordone ombelicale sono posti in crioprovette e congelati nel più breve tempo possibile senza alcun processamento a -80°C.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

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

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

- il Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (OEC e OEC/HES) il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana e ricercare nuovi fattori di rischio; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1987 al 2012;
- il Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2900 individui.
- il Registro Nazionale Gemelli, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici (DNA da saliva, N gemelli=1550; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=450) appartenenti a 2000 gemelli.
- il Progetto ESEN, il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3500 individui.
- il Progetto PICCOLI + in cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow up e vengono monitorati outcome di salute pediatrici. Al dicembre 2012 nella biobanca CNESPS erano conservati circa 39.000 campioni tra sangue, siero, plasma, frammenti di cordone, spot su carta bibula.

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

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

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

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

## Resoconto attività 2013

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Nel 2013 il progetto Piccoli+ ha arruolato 800 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 18000 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIU'-SALUTE sono stati stoccati 6256 campioni biologici di siero, plasma, *buffy coat* ed emazie in azoto liquido e di 425 urine delle 24 ore in freezer a -80°C di popolazione generale residente a Torino. Tali campioni contribuiscono anche allo studio S.Po.T.T. – Sorveglianza sulla Salute della Popolazione nei pressi del Termovalorizzatore di Torino - coordinato dal Dipartimento Integrato della Prevenzione - ASLTO1.

Sono stati inviati 8286 campioni di siero e di plasma ad Amburgo per le analisi relative al progetto BIOMARCARE.

La banca è entrata a far parte della rete italiana del BBMRI-IT e come tale nell'ERIC-banche biologiche; i rappresentanti della banca biologica del CNESPS hanno partecipato al *kick-off meeting* del BBMRI-IT che si è svolto a Verona l'8 ottobre 2013; nell'occasione è stato presentato il Progetto Piccoli+. Il Progetto Piccoli+ è stato presentato anche alla riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.

# Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, data mining.

Sequenziamento DNA

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS è presente un GS FLX System (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero molto elevato di sequenze del campione.

L'elevata velocità di elaborazione, la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

La grande mole di dati prodotti ha reso necessario lo sviluppo e l'implementazione di infrastrutture hardware e software in grado di gestire la notevole quantità di dati. L'elaborazione dei dati avviene in tre fasi successive:

- acquisizione
- elaborazione
- analisi

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni, Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un cluster virtuale, basato su hardware HP Blade.

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 4 Terabyte.

Su tale infrastruttura è stata installata la versione off-instrument del software.

### Resoconto attività 2013

Sono state messe a disposizione risorse per la conservazione dei dati ad alta affidabilità ed è stato predisposto un'infrastruttura che semplifica la gestione di sequenziamenti provenienti anche da altre fonti che non sia il GS FLX System.

Dato l'alto costo di un singolo sequenziamento, è stata posta la massima attenzione alla problematica della salvaguardia e sicurezza dei dati.

Vengono effettuati backup periodici dei dati acquisiti, che vengono custoditi in duplice copia in una apposita cassaforte ignifuga, situata presso la sede di Via Giano della Bella.

Continua la valutazione per la gestione in sicurezza e affidabilità dell problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È in fase avanzata l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di gigabyte di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte tenendo conto che i sequenziamenti provengono da diverse fonti, interne ed esterne.

*Analisi immagini*

Il rapido sviluppo tecnologico relativo alla diagnostica per immagini ha portato ad una grande trasformazione delle problematiche ad essa legate.

In Iss sono presenti numerose immagini diagnostiche che sono state raccolte nell'ambito della raccolta dati legata ai Registri di patologia, trial clinici, ecc., in particolare di: risonanze magnetiche, mammografie, ecografie. Tali immagini sono corredate informaticamente di una grande mole di dati inerenti il soggetto cui si riferiscono.

Da un punto di vista informatico vengono analizzati e resi disponibili programmi che contengono strumenti per l'analisi delle immagini e programmi di statistica per l'analisi dei dati nonché sviluppo di tool finalizzati al conseguimento di obiettivi specifici.

Data l'importanza delle informazioni raccolte viene inoltre posta particolare attenzione, come già previsto sul sequenziamento, alla salvaguardia e alla sicurezza dei dati.

*Banche dati*

Per le banche dati si agisce su due direttrici, da un lato per quelle in ambito demografico caratterizzate da una grande quantità di dati, reperendo, adattando e sviluppando strumenti di gestione di grandi moli di dati nell'ottica del warehouse e del data mining. Per le altre banche dati si opera attraverso un'attività di normalizzazione dei dati al fine da consentire l'interoperabilità tra gli stessi e renderli disponibili alla comunità scientifica in forma standardizzata

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

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione

con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con TSE.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

### Resoconto attività 2013

Durante il 2013 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## Controllo dei dispositivi medici

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

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

### Resoconto attività 2013

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

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2013 sono stati emessi 69 certificati di tipo e 79 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE , 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- valutazione dei rischi connessi con l'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2013 sono stati emessi 56 pareri;

- controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi ad hoc. Nel corso del 2013 sono state evase tre pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di Medical Device e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2013 sono state effettuate due ispezioni ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, sono stati svolti tre incontri presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il Comité Européen de Normalisation Electrotechnique (CENELEC), organizzato a Roma presso l'ISS stesso, della durata di due giorni;
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2013 sono state effettuate 26 ispezioni.

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

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

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

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

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

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

Il Progetto intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando

strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Rete EpiSouth.

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

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

- coordinamento del progetto (WP1);
- divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2);
- valutazione del progetto (WP3);
- Rete di Laboratori Regionali di Riferimento per il Mediterraneo (WP4);
- interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (Generic preparadness plan) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5);
- sistema di allerta precoce e Epidemic intelligence transfrontiera (WP6);
- raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali/internazionali che possano facilitare/interferire il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (WP7).

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

## Resoconto attività 2013

I principali risultati conseguiti dal Progetto (2013) sono:

- coordinamento e consultazione dell'Advisory Board e dello Steering Committee del Progetto.
- Produzione di quattro numeri trimestrali della Newsletter EpiSouth ideata per divulgare le attività progettuali.
- Aggiornamento e manutenzione del sito EpiSouth Plus in inglese, francese e arabo.
- Organizzazione e conduzione di una Valutazione finale del Progetto EpiSouth (settembre-dicembre 2013).
- Consolidamento della Rete Regionale dei Laboratori del Mediterraneo e finalizzazione della Directory con i contatti dei laboratori coinvolti.
- Organizzazione e conduzione da parte dell' Istituto Pasteur di Parigi, presso l'ISCIII di Madrid, di un training di laboratorio sul WNV e la biosicurezza (giugno 2013).
- Organizzazione e conduzione presso l'ISCIII di Madrid del 2° Workshop formativo su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute (marzo 2013).
- Organizzazione e conduzione presso l'Istituto di Sanità Pubblica di Belgrado di due corsi formativi su Outbreak Investigation and Spatial Analysis of Surveillance Data: Cluster Data Analysis.
- Organizzazione e conduzione di un esercizio di simulazione su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute, che ha coinvolto oltre 100 partecipanti da 21 Paesi (ottobre 2013).

- Corsi di formazione e stage (InVS Parigi, marzo 2013; ISS Roma, settembre 2013; ISCIII Madrid, dicembre 2013) sul sistema di allerta precoce ed Epidemic Intelligence transfrontaliera.
- Consolidamento dell'utilizzo di una piattaforma comune, con accesso riservato agli 80 focal points dei 27 Paesi della rete EpiSouth, per la condivisione di allerta ed informazioni di carattere internazionale e regionale. Trasferimento della piattaforma nel dominio ECDC/EpiS per garantirne la sostenibilità alla chiusura del Progetto.
- Produzione di 15 bollettini e-web riportanti info di Epidemic Intelligence sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani) e quattro Note Tematiche (Wild Polio, Mers Cov, WNV, Mers Cov and Hajj).
- Conduzione di studi specifici atti a facilitare l'implementazione delle IHR-2005 inclusa un'indagine (aprile-novembre 2013) per valutare il coordinamento per la sorveglianza tra il sistema sanitario nazionale e le autorità competenti ai punti di ingresso anche attraverso visite in loco in 4 Paesi (Italia, Giordania, Malta e Marocco).
- Organizzazione e conduzione della Conferenza Finale EpiSouth Plus presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma (Novembre 2013).

## *EU Joint Action: Health Examination Survey*

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

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

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione rappresentativo della popolazione generale, estratto in ciascuna regione, di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei Feasibility European Health Examination Survey (FEHES) e European Health Examination Survey (EHES);
- la descrizione di alcune caratteristiche individuali, riconosciute come fattori di rischio, e abitudini di vita (alimentazione: consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, di alcol e di grassi saturi; attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);

- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio, attraverso la misurazione di alcuni indicatori come la eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

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

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

Nella primavera e nell'autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli Venezia Giulia e in Molise. Il protocollo e il manuale delle operazioni, che contiene descrizioni dettagliate sugli strumenti da utilizzare e sulle procedure e metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, è stato approvato dal centro di coordinamento europeo. Antropometria e pressione arteriosa sono state misurate; informazioni su abitudini e stili di vita sono state raccolte attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo, nonché sulla esposizione al fumo passivo; è stato inoltre somministrato un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con i CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura). Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. Tutti i dati raccolti sono disponibili sul sito web del progetto CUORE (www.cuore.iss.it); è stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura.

Il progetto è studio progettuale previsto nela Piano Statistico Nazionale.

### Resoconto attività 2013

E' iniziata l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni. I dati già analizzati sono disponibili nel sito www.cuore.iss.it, nella sezione fattori di rischio e sono disponibili per regione (pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, indice di massa corporea, obesità, consumo giornaliero di sodio nella alimentazione).

Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e il consumo di sale nella alimentazione: nella fascia di età 35-79 anni la pressione sistolica media è di 134 mmHg negli uomini e 129 mmHg nelle donne; i valori, sempre più alti negli uomini rispetto alle donne, sono più elevati al Nord e al Sud rispetto al Centro. La pressione diastolica ha mostrato un andamento analogo. Complessivamente più del 50% degli uomini e più del 40% delle donne sono risultati ipertesi; anche per quanto riguarda il trattamento antipertensivo il quadro appare migliore per le donne: gli uomini sono più trattati perché maggiore è la prevalenza dell'ipertensione, ma le donne ipertese non trattate sono di meno (33%) rispetto agli uomini ipertesi non trattati (43%). Confrontando i dati delle due indagini OEC/HES per la fascia di età comune 35-74 anni si può osservare che nell'ultimo decennio la proporzione di persone incluse nella categoria normale e pre-ipertensione (Pas $\leq$140 mmHg e Pad $\leq$90 mmHg e senza trattamento antipertensivo) aumenta nelle donne (53% nel 1998 e 59 % nel 2008) mentre non si registrano variazioni significative negli uomini (45% in entrambe le rilevazioni). Una variazione rilevante si osserva per il trattamento: in entrambi i sessi raddoppiano le prevalenze dei soggetti trattati in modo adeguato (dal 4% all'11% negli uomini e dal 6% all'11% nelle donne) e diminuisce la proporzione di persone ipertese non trattate. Questi risultati sembrano dimostrare un miglior controllo della pressione arteriosa nella popolazione anche attraverso il trattamento.

Nella popolazione adulta italiana, l'escrezione giornaliera media di sodio è negli uomini pari a 189 mmol (*range* 27-472 mmol; 10.9 g di sale nelle 24 ore) e nelle donne 147 mmol (*range* 36-471 mmol; 8.6 g di sale nelle 24 ore). La buona raccolta delle urine delle 24 ore delle persone esaminate è stata stimata attraverso la valutazione della creatininuria, *marker* attendibile della completezza della raccolta delle urine. Il 97% degli uomini e l'87% delle donne hanno un apporto giornaliero di sale che va ben oltre la quantità raccomandata dalla WHO pari al consumo di 5 g di sale al giorno (circa 85 mmol di sodio). Per l'escrezione urinaria di sodio si registra un gradiente Nord-Sud, con valori minori al Nord e maggiori al Sud. L'escrezione di sodio è correlata positivamente all'indice di massa corporea.

I risultati sono stati comunicati al Convegno *dell'American Heart Association Council of Epidemiology and Prevention* (New Orleans, 19-22 marzo 2013), al convegno EUROPREVENT (Roma, 18-20 Aprile 2013), al Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO (Firenze, 30 maggio-1 giugno 2013) e all'Associazione Italiana di Epidemiologia (Roma, 4-6 novembre 2013).

## *European AIDS Treatment Network (NEAT)*

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

Il NEAT (European AIDS Treatment Network) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca

clinica in questo campo. Partecipano inoltre cinque agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi paesi membri della comunità europea.

Obiettivo del NEAT è di creare una stabile e duratura collaborazione a livello europeo per quanto riguarda la ricerca clinica nel campo dell'HIV, sfruttando e capitalizzando le *expertise* e le risorse esistenti ma disperse in Europa. Le attività del NEAT si focalizzano sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche, sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali e europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche. Inoltre il progetto prevede anche l'organizzazione di progetti educazionali che possano aiutare ad esportare in tutti i paesi coinvolti le conoscenze esistenti in Europa, e facilitare la mobilità dei ricercatori e clinici, in particolare coinvolgendo e promuovendo la collaborazione con i paesi dell'Europa dell'est.

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

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

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

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

necessari ma anche di assicurare la piena collaborazione e dedizione di tutti i partecipanti. Inoltre la comunità dei pazienti ha fortemente supportato lo studio.

Un altro importante prodotto del NEAT sarà lo studio HIV/HCV-Probe-C, che affronta il problema emergente a livello mondiale delle infezioni acute da HCV nei soggetti HIV-positivi. Per lo studio di tale problematica, all'interno del NEAT è stato istituito un gruppo comprendente i maggiori esperti nel settore a livello europeo. Lo scopo sarà quello di istituire una coorte di pazienti per uno studio prospettivo osservazionale sulla storia naturale e sul trattamento delle infezioni acute da HCV negli individui HIV+ in Europa. La coorte prevede 600 tra soggetti HIV+ e HIV- e rappresenterà una sorgente importante e senza precedenti di dati utili per la diagnosi, la definizione dei casi, l'epidemiologia, i fattori di rischio per la trasmissione del virus, la storia naturale e la patogenesi di questa co-infezione.

## Resoconto attività 2013

Per quanto riguarda le aree principali di attività del NEAT, nell'anno 2013 l'attività di ricerca clinica si è focalizzata principalmente sul *trial* NEAT 001/ANRS 143. In particolare è stata effettuata l'analisi ad interim della 48esima settimana su 805 pazienti, con un *follow up* mediano di 78 settimane. Le caratteristiche principali della popolazione analizzata sono: 12% donne; età media 38 anni; conta media delle cellule CD4 333/mmc; valore medio dell'HIV RNA nel plasma 4.77 log10 copie/ml .

Nel corso delle 48 settimane, sono state effettuate 8220 visite. Il 5% dei pazienti è potenziale *lost to follow up* o hanno ritirato il consenso alla partecipazione .

I risultati dell'analisi fatta alla 48esima settimana sono stati forniti all'Independent Data Monitoring Committee (IDMC) che, dopo averli analizzati, non ha riscontrato alcun problema a livello di sicurezza e ha raccomandato che lo studio proseguisse come previsto.

Nei mesi successivi, la fattibilità di uno studio di rollover di NEAT 001/ANRS 143 è stata valutata e discussa con le aziende farmaceutiche. Tuttavia, vincoli economici e problemi nella fornitura dei farmaci, hanno impedito di portare avanti questo progetto.

Negli ultimi mesi del 2013 l'attività di *follow up* e di monitoraggio è proseguita come previsto. Le ultime visite dei pazienti sono state effettuate tra agosto e settembre. Le operazioni di pulizia del database e risoluzione delle *queries* e tutte le attività connesse sono proseguite fino alla chiusura definitiva del database. E' iniziata quindi l'analisi statistica finale, i cui risultati sono stati presentati alla *Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections* (-CROI, Boston, 03-06 Marzo 2014).

Nell'ambito dello studio Probe-C, nel 2013 è stata effettuata un'analisi addizionale sui casi di fibrosi nei pazienti con epatite C acuta. I risultati di questo studio sono stati pubblicati. Inoltre sono stati anche pubblicati i risultati sulla variabilità genetica dell'IL28B nelle due coorti di pazienti HIV+ con infezione da HCV acuta o cronica. Durante due congressi, CROI 2013 e IWHOD 2013, sono stati presentati posters relativi ai risultati ottenuti.

Nell'ambito delle attività di integrazione, il coordinatore NEAT (Partner 1 - ISS Vella) ha stipulato un accordo con l'industria farmaceutica Gilead Sciences per un finanziamento che ha permesso di attivare un nuovo bando di *Integration Grant*, progetti di ricerca simili a quelli attivati negli anni precedenti come NEAT *Integration Grants*. Le proposte di progetti elaborate dai partners sono state inviate a reviewer esterni e sottoposte a valutazione e sono state selezionate le tre migliori proposte.

Le attività relative a questi tre progetti inizieranno solo dopo la fine della NEAT, e rappresenteranno il compimento di uno dei principali obiettivi di NEAT, cioè la creazione di una collaborazione durevole a livello europeo per la ricerca clinica in HIV/AIDS.

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

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

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

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'*European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*) e delle reti nazionali quali BBMRI-IT delle biobanche è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica. Al momento il panorama delle biobanche in Italia è molto eterogeneo, comprendendo tutta la gamma di situazioni che vanno da biobanche e reti di biobanche tematiche ben organizzate e conformi a criteri di qualità internazionali ad una pletora di collezioni di materiale biologico che, seppure di notevole interesse scientifico, sono purtroppo molto carenti dal punto di vista dell'organizzazione e della sistematizzazione. Le biobanche sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. Gran parte di tale patrimonio non è censito e il relativo grado di qualità non valutato.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale offrirà nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione *ad hoc* nelle attività correlate al *biobanking*.

A dicembre 2011, 13 Stati Membri, inclusa l'Italia, hanno aderito a costituire il consorzio BBMRI-ERIC, la Francia sta completando l'iter di firma e altri Paesi (Svizzera, Polonia, Turchia, Irlanda e Germania) hanno dichiarato l'intenzione di partecipare quali Membri Osservatori. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura e che nell'estate del 2010 ha ricevuto il mandato dal Ministero della Salute di costituire il Nodo Italiano di BBMRI, cioè la rete nazionale delle biobanche. In ottemperanza a tale mandato, nel luglio 2010 il Presidente dell'ISS ha costituito il nodo nazionale di BBMRI (BBMRI-IT), affidandone il coordinamento alla dott.ssa Elena Bravo e, contestualmente, ha istituito il Comitato Consultivo (http://www.bbmri-eric.it/nodo/cont.php?lang=1&tipo=3&id=267) di BBMRI-IT. Le attività di BBMRI-IT sono pubblicate e costantemente aggiornate sul sito www.bbmri-eric.it.

## Resoconto attività 2013

L'infrastruttura (IR) BBMRI, superata la verifica di conformità dei documenti, ha avuto il riconoscimento formale di BBMRI-ERIC il 22 Novembre 2013 a seguito di un anno intenso di attività.

Il 16/09/2013 a Graz si è svolta la Cerimonia di inaugurazione di BBMRI-ERIC.

A Verona l'8/10/2013 si è svolto il *kick-off meeting* di BBMR-Italia.

L'Italia è tra 12 Membri Fondatori di BBMRI-ERIC che sono: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Germania, Finlandia, Grecia, Malta, Olanda, Svezia, mentre sono Osservatori Svizzera, Norvegia Polonia e Turchia.

Sede istituzionale di BBMRI-ERIC è Graz in Austria.

Per cogliere a pieno le opportunità della partecipazione BBMRI-ERIC è prerequisito la costituzione di una rete nazionale delle biobanche ben organizzata ed in grado di fornire i servizi necessari al funzionamento efficiente della infrastruttura.

La mission di BBMRI-ERIC essere è la rete europea delle reti nazionali delle biobanche per la ricerca biomedica di eccellenza e l'innovazione biotecnologica.

A livello europeo, nel corso 2013, il *Preparatory Body*, comitato di rappresentanza di tutti i rappresentanti nazionali firmatari dell'MoU per BBMRI, ha:

- completato la definizione delle buone pratiche e le procedure relative a governance, modalità di partecipazione e di accesso a campioni;
- definito i costi della partecipazione degli Stati a BBMRI-ERIC;
- nominato Jan-Eric Litton del Karolinska Institute e MarkusMarkus Pasterk dell'*International Prevention Research Institute* (IPRI) a, rispettivamente, *Director General* e *Administrative Director* di BBMRI-ERIC.

L'Italia ha partecipato attivamente a tutte queste attività con i suoi delegati ed esperti.

Nel 2013, le attività dell'ISS e del nodo nazionale si sono focalizzate sulla realizzazione del *network* delle biobanche italiane.

Nel Maggio 2013, dopo una fase di transizione, congiuntamente il Ministero della Salute e il MIUR, hanno definito l'assetto italiano della infrastruttura BBMRI e:

- delegato l'ISS, per conto del Ministero della Salute, a sottoscrivere in rappresentanza dell'Italia l'accordo BBMRI-ERIC e dato mandato allo stesso di costituire la Struttura centrale del Segretariato-Tecnico del nodo nazionale BBMRI;
- identificato, per conto del MIUR, il Consiglio Nazionale delle Ricerche quale ente di raccordo con cui coordinarsi per le attività del nodo nazionale con azioni rivolte a rafforzare la capacità nazionale nel settore delle biobanche;

- incaricato l'ISS a nominare un "Comitato Gestionale" che coordini le attività operative del nodo nazionale;
- identificato inoltre, quale Rappresentante Governativo in seno a BBMRI-ERIC il Dr. Luca Sangiorgi (IOR RIT-IRCCS Rizzoli – Bologna) e quale Coordinatore del Nodo Nazionale: Prof.ssa Marialuisa Lavitrano (Università Milano-Bicocca).

# Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: il progetto EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta, oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare, il settore dei PMTA è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo

sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS e EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale e europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

## Resoconto attività 2013

Nell'ambito delle attività relative alla partecipazione ad EATRIS, lo staff e il coordinamento nazionale gestito dall'ISS ha seguito tutte la fasi di transizione che hanno portato, nel novembre 2013, alla costituzione di EATRIS-ERIC. Inoltre il coordinamento si è occupato del monitoraggio della revisione e approvazione, da parte di tutti i centri italiani partecipanti, della documentazione da sottoscrivere per la partecipazione all'infrastruttura europea.

Le principali attività, schematicamente riassunte, sono state:

- maggio-settembre 2013: sottoscrizione dell'accordo di partecipazione all'infrastruttura EATRIS-ERIC da parte di Italia (ISS, impegno economico di 5 anni), Olanda, Danimarca, Finlandia, Repubblica Ceca, Estonia, Spagna, Francia (osservatore);
- 3-4 giugno 2013: partecipazione alla Conferenza di inaugurazione di EATRIS, Amsterdam, Olanda;
- luglio 2013: inizia l'iter relativo alla raccolta delle firme dell'accordo EATRIS Framework Agreement (EFA) che, formalizzando la partecipazione a EATRIS, permetterà ai centri di ricerca di ricevere commesse. Ad oggi, molti istituti italiani hanno già firmato l'EFA (ISS ha firmato il 27 Agosto 2013);
- 18 novembre 2013: ISS partecipa alla cerimonia ufficiale per l'attribuzione dello status giuridico di ERIC, a seguito dell'approvazione ufficiale da parte della Commissione europea;
- ottobre - dicembre 2013: meeting Piattaforme di prodotto EATRIS.

Sul fronte nazionale, una parte delle attività è stata dedicata all'impegno sotto il profilo organizzativo e collaborativo per consentire al nodo IATRIS di evolvere in una vera e propria infrastruttura nazionale aperta agli utenti. In particolare il team di coordinamento ha lavorato per sviluppare un accordo quadro da proporre ai partecipanti alla rete nazionale, nell'intento di dotare la rete IATRIS di una sovrastruttura organizzativa, e descriverne obiettivi, responsabilità dei partecipanti e risorse. Inoltre, è stata potenziata la capacità della rete stessa, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze. Al momento attuale la rete (18 Centri partecipanti a IATRIS) risulta così composta:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT), Palermo
- Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano
- Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", Modena
- Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", Roma
- Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening (CNCCS), Roma
- Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore - Consorzio Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Venezia
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri -Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
- Network Italiano per l'Imaging Molecolare (IMINET)
- Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Istituto Oncologico, Bari
- Istituti Ortopedici "Rizzoli", Bologna
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri - Istituto Dermatologico "San Gallicano", Roma
- Fondazione SDN per la Ricerca e l'Alta Formazione in Diagnostica Nucleare, Napoli
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma
- Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)
- Ospedale "S. Raffaele", Milano

Le principali attività, schematicamente riassunte, sono state:

- febbraio 2013: workshop organizzato dall'ISS intitolato "L'Infrastruttura di Ricerca EATRIS e il Nodo Italiano: stato di avanzamento e prospettive";
- apertura dei servizi telematici sul website della rete (www.iatris.it) per consulenza in materia regolatoria, sul trasferimento tecnologico e proprietà intellettuale;
- punto informativo bandi per progetti di ricerca;
- 12 settembre 2013: assemblea dei Direttori scientifici dei Centri partecipanti alla rete IATRIS e finalizzazione dell'accordo quadro, fra le istituzioni italiane, volto a formalizzare la Rete nazionale IATRIS;
- 18-19 novembre 2013: corso di formazione organizzato dall'ISS nell'ambito delle attività IATRIS dal titolo "Applicazioni traslazionali dei Medicinali Sperimentali per Terapie Avanzate";

– 27 Novembre 2013: convegno "Le Infrastrutture di Ricerca per la Salute e la Promozione della Ricerca Traslazionale" nell'ambito dell'VIII FORUM RISK MANAGEMENT IN SANITA' – Pisa.

# Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, la inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei PSN e regionali e per la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi, nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e PA italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno all'SSN in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso e età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per un totale di circa 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Ad oggi sono state raccolte oltre 228.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

PASSI viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle *performance* nella rilevazione delle singole aziende), di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale). Per la gestione dei dati, il rilascio degli

strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato aperto a tutti.

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato PASSI è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali; un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territorili di rilevazione; un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, *site visit*), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle *performance* raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

## Resoconto attività 2013

- Il sistema informativo

  Rilevazione. Nel 2013 ne sono state effettuate oltre 37.000, in linea con l'obiettivo di inizio anno. Si riduce il numero di interviste programmate verso una programmazione più sostenibile. Aumenta l'estensione della sorveglianza, già buona negli anni precedenti, nel 2013 la copertura regionale è garantita per tutte le Regioni (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con 4 su 12 Asl). Nel 2013 hanno quindi partecipato complessivamente 139 su 147, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Aumenta anche il numero di ASL che partecipa con campioni aziendali (118). Importante è stato il lavoro di revisione del questionario 2014 che si è arricchito di una serie di domande sullo stato occupazionale con la finalità di monitorare gli effetti della crisi economica sulla salute della popolazione. Inoltre sono state aggiornate le sezioni sullo screening cervicale in risposta alle recenti modifiche nelle raccomandazioni emanate sul tema alle regioni, domande finalizzate a monitorare l'uso della sigaretta elettronica e altre finalizzate a monitorare la salute delle donne in gravidanza.
- Monitoraggio. Nel primo trimestre 2013 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/P.A. i radar con i principali indicatori di monitoraggio, per il dataset 2012. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace nel migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2013 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili: il tasso di risposta è del 88%, quello di rifiuto del 9%.
- Il network

  Nel 2013 è stato riproposto il percorso formativo, accreditato ECM (18 crediti), in modalità blended (con formazione a distanza e sul campo), rivolto agli intervistatori e

coordinatori aziendali PASSI e aperto anche a operatori di altre sorveglianze. Complessivamente nel 2012-2013 hanno partecipato oltre 600 operatori PASSI.

Sono stati organizzati 4 workshop, accreditati ECM (9 ECM per evento), rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi in cui vengono coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore. I temi trattati nel 2013:

- la salute delle persone con malattie respiratorie croniche
- Etica e privacy nella sorveglianza
- Usi dei dati Passi
- Sicurezza stradale.

Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici

Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per la stesura dei Rapporti brevi ONS, che si arricchiscono dei dati PASSI su l'adesione agli screening non organizzati; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche. Avviate anche collaborazioni con epidemiologici esperti di Fumo.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

*Self audit*

Si è concluso nel corso del 2013 il secondo *Self Audit*, una rilevazione realizzata via internet, indirizzata ai Coordinatori Aziendali della rete PASSI, per descrivere come opera il sistema nella pratica, le risorse umane coinvolte, il grado di cooperazione intraregionale, il livello di istituzionalizzazione sul territorio, l'intensità della formazione svolta, la comunicazione dei risultati per gli usi scientifici, istituzionali e divulgativi. I risultati del *Self Audit* sono stati pubblicati via web dedicato a PASSI.

*La comunicazione dei risultati*

Web site. Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2011, dove le sezioni relative ai quattro fattori di rischio di Guadagnare Salute e agli screening oncologici sono stati arricchiti dei risultati delle serie storiche dal 2008 al 2011;
- 3 schede tematiche su fumo, alcol e obesità in occasione delle giornate dedicate a questi temi;
- approfondimenti tematici su sicurezza sul lavoro e metodologici sugli indicatori PASSI.

Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI che giungono dalle ASL e Regioni partecipanti.

*Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici*

Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale *Screening* per la stesura dei Rapporti brevi; con IGEAsulDiabete; conAIEsudisuguaglianze di salute e gli effetti dellacrisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARDsulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici. Avviate anche collaborazioni con epidemiologi esperti di Fumo e di salute mentale. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

*Web site*

Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2012, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche.
- 3 schede tematiche su fumo, alcool e obesità; approfondimenti su rischio cardiovascolare, su i sintomi depressivi, sulle differenze di genere nella salute percepita, sulla salute tra gli stranieri, sugli screening oncologici, in occasione delle giornate mondiali dedicate a questi temi e focus su etica e sicurezza sul lavoro.
- Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI dal territorio.

*Comunicazione scientifica*

Diversi i contributi su riviste scientifiche:

- due articoli internazionali (CoMeTeS e sostituzioni)
- tre contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (sicurezza sul lavoro, differenze di genere, fumo)
- due contributi in Monografie (Salute e Crisi)
- tre contributi nei Rapporti brevi ONS su screening oncologici
- due articoli su Ben Notiziario ISS (validazione test PHQ2 e depressione)
- un rapporto ISTISAN (CoMeTeS)

Partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali: SIEP, AIE, IGEA, SIMM, IUHPE, Euspr, WARFS.

# Il volo di Pegaso

"Il Volo di Pegaso" è un concorso artistico-letterario ideato dal CNMR per dare visibilità alle centinaia di migliaia di persone che convivono con una malattia rara.

Le persone con malattie rare condividono numerose difficoltà di diagnosi e cura; pazienti e familiari vivono spesso in un cerchio di isolamento, che ulteriormente amplifica difficoltà e solitudine.

Il concorso "Il Volo di Pegaso" intende ricordare ad ognuno di noi che parlare di malattie rare vuol dire parlare, sì, di alterazioni molecolari e sintomi, ma anche di esperienze di vita, di emozioni e di diritti. Assicurare il diritto alla salute di queste persone significa anche garantire loro spazi di espressione e visibilità. L'impegno dell'ISS va anche in questa direzione e questo concorso ne è una prova concreta.

"Il Volo di Pegaso" utilizza tutte le varie forme espressive della medicina narrativa: dalla narrazione, alla poesia, alle forme d'arte visiva e musicale.

La prima edizione del concorso si è tenuta nel 2009 ed ogni anno viene realizzata una nuova edizione alla quale partecipano numerosi pazienti, familiari, operatori, ecc. inviando le loro opere (racconti, poesie, fotografie, disegni, pitture e sculture).

Dal 2009 il concorso ha rappresentato un'importante attività di sensibilizzazione del CNMR. Quest'anno è arrivato alla sua sesta edizione.

Per ogni edizione de "Il Volo di Pegaso", il CNMR pubblica un Libro contenete tutti gli elaborati dei partecipanti.

Inoltre, tutte le attività del "Volo di Pegaso" sono visibili sul sito web ad esso dedicato (www.iss.it/cnmr).

### Resoconto attività 2013

In In occasione della giornata mondiale per le malattie rare, si è svolta in Istituto la premiazione del quinto concorso artistico letterario il Volo di Pegaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini – l'attesa" organizzato dal CNMR.

La giuria, esterna all'Istituto, ha valutato le opere e selezionato i vincitori.

La giornalista Enrica Cefaratti, giornalista Rai 3 Molise, e l'attore Leonardo De Carmine hanno letto e premiato le opere vincitrici.

Dopo la premiazione,il Maestro Alessandro Fontana si è esibito cantando brani di musica leggera che ha coinvolto le numerose scolaresche, che come sempre sono le protagoniste di questo evento.

Durante la premiazione è stata allestita una mostra delle opere figurative e come sempre è stata pubblicata un'antologia contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e

proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

### Resoconto attività 2013

Svolta nell'ambito del progetto CCM, SINIACA- *Injury Data Base* (IDB). Nella seconda e terza fase progettuale l'UO attivata presso il Reparto Ambiente e Traumi dell'ISS, i cui compiti vertono sostanzialmente nell'assicurare il coordinamento generale e il supporto alle attività di rilevazione e di controllo qualità dati delle unità operative delle 11 Regioni partecipanti, nonché nell'elaborazione e analisi nazionale dei dati, ha svolto e terminato la serie di attività pre-fissati dal crono-programma relative agli obiettivi specifici 1 (consolidamento e sviluppo SINIACA), 2 (integrazione SINIACA in IDB) e 3 del progetto (valutazione quadro accidentologico nazionale). Il Sistema di sorveglianza ospedaliera degli incidenti SINIACA-IDB è attualmente consolidato in 9 Regioni (o Provincie Autonome) e attivato in 2 nuove Regioni (o Provincie Autonome) . Il medesimo sistema è attivo, in formato sintetico europeo (MDS JAMIE) europeo, in 113 ospedali con 136.364 pazienti registrati nel 2011 (accessi in PS per tutti i tipi d'incidenti e violenza) e in formato analitico FDS JAMIE in 10 ospedali con 26,346 pazienti registrati nel 2012 (accessi in PS per: in 10 ospedali incidenti domestici; in 4 ospedali anche incidenti stradali; in 4 ospedali anche episodi di violenza). In conclusione, in 113 ospedali con bacino d'utenza complessivo superiore al 16% della popolazione italiana i registri di PS forniscono al sistema SINIACA-IDB dati in formato sintetico sulle cause esterne di trauma.

Nella seconda e terza fase progettuale il Reparto Ambiente e Traumi dell'ISS ha svolto funzioni di coordinamento delle attività di progettazione, ideazione e produzione del materiale didattico/educativo e valutativo; coordinamento delle attività di creazione della rete scolastica e di Centri Grandi Ustioni di progetto; elaborazione e analisi dati di pronto soccorso (PS) SINIACA relativi alle ustioni in età pediatrica.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche del SINIACA è stato prodotto un kit didattico/educativo per la formazione dei soggetti partecipanti al progetto (bambini e formatori). Il kit comprende: album illustrato per i bambini, opuscolo per i genitori, poster didattici, tavole di valutazione per bambini, questionario per adulti e manuale/CD per la formazione dei formatori. È stata individuata la rete di scuole per la realizzazione dell'intervento formativo/informativo in funzione della rete di Centri Grandi Ustioni partecipanti al progetto. Riguardo alla somministrazione del modulo didattico/educativo è stata effettuata la formazione degli insegnati delle scuole partecipanti e il kit didattico di progetto (album per bambini, opuscoli, poster, schede di valutazione per bambini e questionari per adulti) è stato consegnato, nel mese di maggio 2013, agli Istituti Scolastici selezionati per la partecipazione, insieme a un vademecum sui contenuti e le modalità di utilizzo dei materiali. Il Manuale per la formazione degli operatori dell'intervento è stato inviato in formato elettronico ai Centri Grandi Ustioni.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (*European Union Reference Laboratories* – EU-RL) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e

uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- il Community Reference Laboratory for Escherichia coli (E. coli), including Verotoxigenic E. coli (VTEC)
- il Community Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal origin.

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da E. coli;
- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA);
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti.
- Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio nazionale di riferimento per la diagnostica e tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

***Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)***

L'EURL-CEFAO, ai sensi della Dir. 96/23/CE, ha il compito di fornire supporto tecnico-scientifico agli LNR della UE (NRLs), alla CE e ai Paesi terzi.

***Laboratorio Europeo e Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. coli***

Le infezioni da *E. coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla CE quale CRL per *E. coli*. Le attività includono la tipizzazione feno-genotipica degli stipiti a fini epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la

ricerca negli alimenti, l'organizzazione di test inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *E. coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi***

È stato designato nel 2002 e i suoi compiti sono:

- coordinare le attività dei Laboratori Periferici che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- assistere le competenti autorità dello Stato Membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori Periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;
- disseminare le informazioni provenienti dall'CRL;
- collaborare con i laboratori dell'SSN e il CRL.

***LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte***

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Reg (CE) 853/2004 e al Reg (CE) 882/2004 che prevedono la collaborazione con il *l'European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products* (EU-RL-MMP) l'*Agence nationale de securité sanitaire* (ANSES) di Maison Alfort, Francia, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)***

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della CE n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della CE n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della CE n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi***

Questo LNR svolge attività di sostegno del CRL nell'ambito delle attività a sostegno del CRL per le autorizzazioni degli additivi negli alimenti per animali, previste dal Regolamento

CE 1831/2003 e in accordo con il Regolamento 378/2005, che nomina ufficialmente il Dipartimento come LNR per la partecipazione al Consorzio di LNR europei.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale***

Al Dipartimento fanno capo le attività concernerti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del D.Lvo 4.8.99 n°336 (G.U. n. 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96). Le attività includono:

- sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
- assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato D.Lvo n. 336;
- organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti***

Il LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

Il LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito del LNR offrire assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine in alimenti e mangimi***

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali***

La scrapie, Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (EST) propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di

approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy* – BSE) nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratterini resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

***Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)***

L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 01-07-1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- diagnosi rapida di laboratorio dei casi sospetti sia di origine alimentare che infettivo nell'uomo e negli animali;
- isolamento, tipizzazione sierologica, sub tipizzazione molecolare e gestione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche isolati da casi di botulismo umano e animale;
- collaborazione con le strutture periferiche dell'SSN per l'individuazione del veicolo alimentare nei casi di botulismo alimentare mediante indagini epidemiologiche;
- collaborazione con il Sistema di Allerta del Ministero della Salute per la gestione delle emergenze alimentari in caso di coinvolgimento di conserve di origine industriali;
- raccolta e elaborazione delle informazioni e dei clinici e epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
- formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
- sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

## Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013, in base a quanto previsto dal Reg. CE 882/2004, gli EU-RL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla CE e ai LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito ai LNR, nel 2013, questi hanno collaborato con gli EU-RL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EU-RL ai laboratori nazionali ufficiali e al Minstero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2013 sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del Dipartimento di SPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un SGQ conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, il Dipartimento di SPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2013.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (ad es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonchè ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

# Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

stabilire e aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;

istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

## Resoconto attività 2013

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- è proseguito l'aggiornamento del Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di report;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2012 sono state effettuate 45 visite ispettive sul territorio nazionale da parte degli ispettori dell'ISS (afferenti al Reparto di Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping), incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;

- è proseguita l'attività relativa alla convenzione tra CVD e l'ISS per un progetto di formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping che ha visto attuare i seguenti progetti:
  - è stato realizzato e attivato il Corso Master FAD Antidoping, dedicato ai MMG e specialisti in medicina dello sport;
  - sono state portate avanti le azioni necessarie alla realizzazione del portale istituzionale creato per la CVD con sito web e utilizzo del sistema *Content Management System* (CMS);
- è proseguita l'attività relativa al progetto "Analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta" in collaborazione con i NAS;
- è proseguita l'attività relativa al progetto "Nanoproteomica per la determinazione dell'uso dell'ormone della crescita ricombinante: correlazione con indicatori biochimici di addiction nell'atleta";
- è partito il progetto Sistema nazionale di Allerta doping e il 5 Aprile 2013 si è tenuto un workshop di presentazione del progetto che ha visto coinvolti la segreteria strategica e tecnica dello SNAD, e i rappresentanti delle discipline e delle organizzazioni segnalanti. Successivamente è stato organizzato un corso a Bussolengo il 5 dicembre 2013 dal titolo "Il ruolo del pronto soccorso nel SNAD" per gli operatori della ASL;
- è partito il progetto 10-100-1000 che ha realizzato un'indagine sugli atleti olimpionici e il loro uso di integratori alimentari.

# OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Si tratta del primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con la WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1.000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le regioni (tranne le provincie autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi (3,4% a livello nazionale).

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano). Grazie ai dati di prevalenza raccolti nel 2008-9, è stato possibile ridurre il campione necessario e sono quindi stati raccolti dati su 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati a cui hanno partecipato 2.623 classi, 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. Si conferma l'elevato livello di partecipazione osservato nelle precedenti rilevazioni: solo il 3,1% dei genitori ha rifiutato

l'adesione dei figli; questo è un importante indicatore di processo che depone per un'adeguata organizzazione delle attività in termini di comunicazione tra operatori delle ASL, dirigenti scolastici, insegnanti e genitori. I dati del 2012 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale: il 22,1% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 10,2% in condizioni di obesità, con percentuali più alte nelle regioni del centro e del sud. Tuttavia, si evidenzia una leggera diminuzione rispetto a quanto rilevato nelle precedenti raccolte (22,9% dei bambini è in sovrappeso e l'11,1% è obeso nel 2010 e 23,2% e 12,0% rispettivamente nella prima raccolta). 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. Il 9% dei bambini non consuma la prima colazione e il 30% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 32% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina. Il 23% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura, mentre solo il 2% dei bambini supera le quattro porzioni giornaliere. Il 48% 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 pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 17% non ha fatto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 42% ha la TV in camera, il 36% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi per più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta . Anche in questo caso si osserva un gradiente nord-sud e un'associazione con il livello di istruzione della madre.

I genitori non sempre hanno un quadro corretto dello stato ponderale del proprio figlio: tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e solo il 30% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 40% delle madri di figli fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria insufficiente. Questi dati sono simili a quelli osservati nelle precedenti rilevazioni.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.355 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 72% delle scuole possiede una mensa; il 47% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt ecc.); il 35% delle classi svolge meno di due ore di attività motoria a settimana. Inoltre, solo una scuola su tre ha coinvolto i genitori in iniziative favorenti una sana alimentazione e una su quattro in quelle riguardanti l'attività motoria.

Il sistema di sorveglianza prevede una raccolta biennale e partecipa con i propri dati al progetto della WHO Europeo "*Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI)". OKkio alla SALUTE permetterà di monitorare il fenomeno nel tempo e geograficamente e di promuovere interventi di prevenzione.

## Resoconto attività 2013

Durante il 2013 si sono svolte le seguenti attività:

- analisi dei dati relativi alla terza raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-9 e nel 2010;
- organizzazione di un convegno nazionale di presentazione dei risultati della terza raccolta dati;
- partecipazione al progetto Europeo WHO "European Childhood Obesity Surveillance Initiative";

- preparazione dei file con i dati regionali e aziendali;
- preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari;
- preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti;
- preparazione di una sintesi con i dati nazionali delle terza raccolta per la diffusione dei risultati;
- collaborazione alla preparazione e diffusione a livello regionale del materiale di comunicazione per gli alunni della scuola secondaria, le loro famiglie e gli altri portatori di interesse sui risultati dello studio HBSC Italia 2010;
- formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE;
- svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche);
- modifiche nei questionari per la raccolta dati e del software di inserimento dati di OKkio alla SALUTE;
- incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnicodi OKkio alla SALUTE;
- completamento della revisione della letteratura scientifica sugli interventi effettuati nelle scuole per la prevenzione dell'obesità nei bambini e loro diffusione.

# 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 459 milioni di Europei e sei miloni 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. Questo è il motivo per cui, 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 Ipotiroidei 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.

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

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. Tale parametro infatti, se non correttamente utilizzato, può risentire di numerosi bias dovuti alla metodologia impiegata per la sua determinazione e al fatto che i neonati pretermine, sempre più numerosi, presentano frequentemente un ritardato innalzamento del TSH per l'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza. Per tali motivi la WHO ha recentemente sottolineato l'esigenza di realizzare studi altamente rappresentativi che consentano di verificare la reale robustezza e l'utilità di questo parametro.

## Resoconto attività 2013

L'attività dell'OSNAMI nell'anno 2013 è stata prevalentemente dedicata:

- all'attività di monitoraggio su scala nazionale, i cui risultati hanno evidenziato una ancora insufficiente efficienza ed efficacia del programma di prevenzione e, di

conseguenza, l'esigenza di un'ampia azione di informazione e sensibilizzazione della popolazione sui benefici derivanti dall'utilizzo del sale iodato;

- alla realizzazione di uno studio finalizzato all'acquisizione di dati sul grado di conoscenza e sull'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 (legge n.55/2005) e, conseguentemente, una pratica clinica frequentemente non corretta che non prevedeva il consiglio, a tutti gli assistiti, di ridurre il consumo di sale e di sostituire il sale comune con sale iodato;
- alla collaborazione con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione delle strutture territoriali dell'SSN, specificamente per la promozione dell'utilizzo di sale iodato presso la ristorazione collettiva;
- all'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI (http://www.iss.it/osnami).

# 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;
- attivato 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 2013

- Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- nel 2012 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XV edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2013 e il Convegno Nazionale dal titolo "La Tutela della Salute nelle attività sportive e la lotta al doping";
- ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad), che 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 (TVAl) 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.
- si è realizzata la pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo "Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2011)" – Strumenti di Riferimento (12/S1) e è stata inviata a tutti i Centri Antifumo;
- è proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari;
- è stata attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio;
- è stata realizzata una campagna di disassuefazione dal fumo diretta ai giovani minorenni (13-17 anni) con la produzione e diffusione di spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet;
- è stato realizzato, in collaborazione con il San Camillo, uno studio sperimentale di valutazione dei metodi per la disassuefazione del tabagismo dei giovani. I risultati saranno pronti dopo il follow up del 2014.
- sono stati appaltati e svolti due studi: un'indagine sulle modalità di consumo di sostanze nei giovani (14-35 anni) su un campione di 2.500 soggetti; un'indagine sulla genitorialità e i rapporti tra famiglie e giovani consumatori e non. Quest'ultima indagine è stata approfondita con corsi di formazione sulla genitorialità.
- si è realizzato il progetto Salute e benessere dei giovani sugli stili di vita e in particolare le tematiche delle malattie sessualmente trasmissibili e dei disturbi alimentari. Il progetto ha prodotto 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. 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 dispositivi medici, 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 2013

Le attività svolte nel 2013 sono state le seguenti:

- supporto per la 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;
- integrazione dell'attività di certificazione con quelle di ricerca, vigilanza e sorveglianza correntemente eseguita per il Ministero della Salute.
- Stabilizzazione di due nuove linee di prodotto (neurostimolazione e acceleratori lineari per l'oncologia). Per quest'ultima linea, la commissione ha supportatoil 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.

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

La Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti virali (denominata PITER), vede la collaborazione tra i maggiori centri clinici epatologici ed infettivologici distribuiti su tutto il territorio nazionale, che verranno direttamente coordinati dall'ISS, dall'AISF (Associazione Italiana Studio del Fegato) e dalla SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), attraverso un Comitato Scientifico. Questo progetto vuole studiare in particolare gli *outcome* a lungo termine dell'introduzione dei numerosi farmaci "*direct acting*" contro l'epatite C, che promettono di cambiare in modo sostanziale il decorso di questa infezione. La prevalenza di epatite C in Italia è elevatissima ed elevati sono anche i costi relativi alla morbidità a lungo termine di questa infezione. Inoltre, 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.

Premessa. Una percentuale importante della popolazione italiana (comunque non inferiore al 2% e stimata intorno a 1.5 milioni di persone) è cronicamente infettata dal Virus dell'Epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), percentuale che aumenta nella popolazione anziana e nel Centro-Sud del Paese. La cronicità è caratterizzata da una progressiva esacerbazione delle patologie correlate quali cirrosi ed epatocarcinoma che insorgono specie nel lungo periodo e causano elevati tassi di morbilità e mortalità. Al momento non esistono vaccini profilattici e la terapia standard utilizzata, basata su una combinazione Interferon Peghilato (Peg-IFN) e Ribavirina (RBV), cura solo una percentuale dei soggetti cronicamente infetti. Inoltre la terapia standard presenta frequenti e rilevanti effetti indesiderati.

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'epatite C, esistono ancora oggi importanti aspetti clinici irrisolti:

- quasi la metà dei pazienti con genotipo 1 e 4 non ottiene una risposta virologica sostenuta (Sustained Virological Response – SVR);
- la durata della terapia è lunga (fino a 72 settimane);
- la terapia comporta una serie di eventi avversi, che portano spesso all'interruzione del trattamento in circa il 20% dei pazienti;
- la controindicazione alla terapia in un'ampia percentuale di pazienti per la presenza contemporanea di altre patologie o per la presenza di malattia epatica in stadio troppo avanzato.

Per questa ragione la ricerca farmacologica ha avviato la sperimentazione di nuovi composti ad attività antivirale diretta e specifica su HCV (*Directly Acting Antivirals*, DAA). L'associazione alla terapia standard dei DAA di prima generazione, Telaprevir e Boceprevir, due inibitori delle proteasi NS3/4A, determina un aumento significativo della SVR, che arriva fino al 70% nei pazienti infettati con il genotipo 1, che rappresenta, al momento, la popolazione più difficile da trattare.

Nel corso del 2011, Boceprevir e Telaprevir, sono stati approvati sia dall'EMA che dalla *Food Drug Agency* (FDA), le autorità responsabili per l'immissione di nuovi farmaci sul mercato rispettivamente in Europa e negli USA. Numerosi nuovi DAAs sono in via di sviluppo. Tra i farmaci che hanno come target la replicazione del virus sono compresi gli inibitori della NS5B polimerasi, che possono essere distinti in analoghi nucleosidici (NI) e non nucleosidici (NNI). Studi recenti hanno valutato l'efficacia antivirale di combinazioni tra DAA differenti senza PEG-IFN e RBV. La maggioranza delle analisi *ad interim* indicano che pazienti trattati con solo due DAA mostrano un *breakthrough* virale che può essere significativamente ridotto aggiungendo anche la sola RBV. Altro target terapeutico è rappresentato dalla ciclofillina B, contro cui sono stati sviluppati inibitori (Debio-025) che si sono dimostrati efficaci in caso di co-infezione HIV-HCV. È stata anche valutata la combinazione tra Debio-025 e PEG-IFNα 2a che si è dimostrata più efficace della monoterapia ed efficace su tutti i genotipi. Per stabilire quali siano i pazienti che maggiormente potranno beneficiare dei nuovi trattamenti saranno ovviamente necessari studi strategici per studiare gli outcome terapeutici nei differenti contesti clinici, il miglioramento della situazione clinica e della qualità della vita, gli effetti collaterali eventualmente correlati al genere; per definire la durata ottimale delle terapie e determinazione delle modalità di sospensione della terapia nei pazienti non rispondenti; per monitorare gli effetti secondari indesiderati, per aumentare la compliance, per ridurre il periodo di trattamento, e conseguentemente i costi delle terapie nel loro complesso; per valutare la personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche (anziani, co-infettati con HIV, immigrati o popolazioni emarginate, pazienti non rispondenti a protocolli terapeutici standardizzati, pazienti in attesa di trapianto e trapiantati ecc); per valutare il ruolo della diversità virale nella risposta alla terapia anti-HCV correlata, esiti clinici e risposta alle terapie; per sviluppare modelli farmaco-economici e di analisi rischio-beneficio.

L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici *once-a-day*, che agiscano su tutti i genotipi virali, che siano sicuri e ben tollerati, che non inducano resistenze, che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale, che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevissimi e che portino alla "cura", cioè all'eradicazione completa di HCV dalla persona infettata nel 100% dei casi. Il raggiungimento di questo obiettivo sarà legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci, ma anche alla nostra capacità di sviluppare opportuni percorsi di ricerca.

Obiettivi del Progetto. PITER si propone di studiare in tutti i suoi aspetti le epatiti virali. Attività iniziale della piattaforma è la creazione di una coorte longitudinale di circa 10.000

pazienti portatori del virus dell'epatite C, sulla quale potranno essere innestati studi ancillari e sotto-studi specifici. In particolare, PITER svilupperà progetti di ricerca per chiarire i seguenti aspetti delle nuove terapie: misurare gli *outcome* clinici a lungo termine nei diversi contesti biologici e clinici; monitorare gli effetti secondari e ridurre la durata del trattamento standard; valutare nuovi combinazioni di DAAs e l'efficacia di strategie innovative.

Disegno generale. Il principale obiettivo sarà far partire la grande coorte di pazienti HCV positivi arruolati in tutte le regioni italiane. Questo imponente studio longitudinale sarà in grado di raccogliere un numero straordinario di dati clinici e biologici e permetterà il successivo miglioramento dei protocolli terapeutici e migliorare l'appropriatezza delle cure per l'epatite.

Criteri di inclusione: tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano, consecutivamente, all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER, in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro), che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

L'ISS provvederà all'organizzazione e coordinamento del progetto, che prevede, tra l'altro la raccolta telematica dei dati (via web).

Studi ancillari. I possibili studi ancillari realizzabili grazie alla messa in opera della coorte principale riguardano, tra l'altro:

- Fisiologia Clinica e Terapia: caratterizzazione del paziente HCV positivo diabetico e/o insulino-resistente; impatto della terapia antivirale nei pazienti cirrotici con HCC sottoposti a trattamento con resezione o termo ablazione; studio sulla qualità della vita.
- Ricerca Translazionale: studi di cinetica e variabilità virale e/o genetica in pazienti trattati con le attuali terapie per predizione precoce di effetto terapeutico, predizione effetti collaterali.
- Popolazioni speciali: donne in menopausa, coinfezione da HIV+; coinfezione da HBV (ev HDV/HEV); dializzati e nefropatici; pazienti in terapia immunosoppressiva farmaci biologici e chemioterapia; crioglobulinemici e forme linfoproliferative; trapiantati di fegato; in lista per trapianto di fegato; altri trapianti di organo solido e trapiantati di midollo; cirrotici con storia di scompenso o HCC (pregresso o in atto), diabete e sindrome metabolica; pediatrici; pazienti in terapia sostitutiva per dipendenza da farmaci; talassemici ed altre emoglobinopatie; intolleranti ad interferone.
- Salute Pubblica: studio dei costi (diretti e indiretti) della cura delle epatopatie croniche, aderenza alla terapia dell'epatiti croniche virali.

Rilevanza per l'SSN. Nel breve periodo, questo progetto si propone di contribuire alla migliore gestione clinico-terapeutica dei pazienti con infezione da HCV. Nel lungo termine, sarà possibile contribuire a valutare l'impatto di Sanità Pubblica dei nuovi trattamenti per l'epatite C, in termini di riduzione della morbilità e mortalità, per paragonare il rischio-beneficio e il costo-beneficio di diverse strategie. I risultati di questo studio potranno fornire elementi scientifici importanti alle istituzioni Nazionali del paese e delle regioni per prendere decisioni strategiche che riguardano l'impiego e l'appropriatezza d'uso delle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C.

## Resoconto attività 2013

Il Progetto durante l'anno 2013 ha visto la collaborazione attiva di circa 100 centri clinici epatologi ed infettivologi distribuiti su tutto il territorio nazionale. Sono stati definiti i criteri di inclusione nello studio specificamente pazienti anti-HCV positivi che giungeranno consecutivamente all'osservazione durante una arco temporale di tre mesi indipendentemente dallo stadio clinico della malattia epatica, purché al momento dell'arruolamento non siano

sottoposti a terapie antivirali anti-HCV (possono quindi essere pazienti *naive* o *experienced*, cioè possono essere trattati in precedenza, indipendentemente dal risultato ottenuto). Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS e successivamente dai comitati etici locali dei centri clinici italiani. Sono stati definiti, attraverso questionari specifici, il numero dei pazienti che dovrà arruolare ciascun centro e la corretta metodologia epidemiologica per far si che lo studio rappresenti un numero di pazienti significativo e ben distribuito sul territorio nazionale. Sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche per la raccolta dei dati clinici sia per l'arruolamento nello studio che per la raccolta dei dati durante il lungo periodo di osservazione, periodo in cui saranno valutati eventi clinici importanti come la progressione della malattia del fegato in cirrosi e complicanze ad essa correlate come lo scompenso e/o lo sviluppo di tumore del fegato.

La piattaforma informatica web impiegata per lo studio PITER è OPEN CLINICA, progettata per essere utilizzato in diversi tipi di studi clinici. I vantaggi fondamentali di questa piattaforma sono:

- Invio dati: interfaccia intuitiva per l'acquisizione di dati clinici.
- Monitoraggio e gestione dati: strumenti per la pulizia dei dati, gestione dei dati clinici e il monitoraggio del sito.
- Estrazione dati: definizione e personalizzazione di report di estrapolazione dati in vari formati.
- Amministrazione: strumenti per la supervisione complessiva del sistema, il controllo, la configurazione e reporting.
- Gestione dei dati longitudinali per le visite di pazienti complessi e ricorrenti.
- Motore di regole di gestione per la convalida avanzata dei dati e definizione azioni automatizzate all'interno del sistema.

Tale piattaforma supporta le *Good Clinical Practice* (GCP), le linee guida di regolamentazione, come 21 CFR Part 11 (già predisposto per il PITER), *web-based* con ruoli differenziati degli utenti e privilegi, password di sicurezza e autenticazione degli utenti.

*Sottostudio Qualità della Vita e Aderenza al Trattamento (ADEPITER)*

Nell'ambito della coorte PITER, durante l'anno 2013 è stato disegnato un sottostudio per la valutazione di aderenza, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Tale studio includerà tutti i pazienti della coorte PITER che iniziano una terapia per l'infezione da HCV. Nel modulo di consenso informato per lo studio PITER i pazienti potranno scegliere se acconsentire anche all'eventuale partecipazione al sottostudio ADEPITER.

Ad ogni paziente arruolato nello studio verrà proposto un questionario cartaceo per la misura di aderenza alla terapia, qualità della vita e soddisfazione al trattamento.

Il questionario è suddiviso nelle seguenti sezioni:

- Stato di salute e sintomi
- Lavoro e relazioni sociali
- Infezione da HIV
- Aderenza alle terapie
- Soddisfazione al trattamento
- Relazione con l'equipe assistenziale
- Informazioni generali

# Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta", approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

## Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2012, le relative attività sono state necessariamente limitate.

È stato fornito il contributo dell'ISS all'aggiornamento delle indicazioni operative del Coordinamento Tecnico per la sicurezza nei luoghi dei lavoro delle Regioni e delle Province autonome relative alle disposizioni contenute nel D.Lgs. 81/2008 in merito alla prevenzione e protezione dai rischi nei luoghi di lavoro dovuti alle esposizioni alle radiazioni ottiche. Tale aggiornamento si riferiva in particolare anche alle problematiche connesse alle esposizioni dei lavoratori alla radiazione solare.

È stata definita una bozza di accordo di collaborazione con ISPRA in relazione alla valutazione dei rischi connessi alle esposizioni umane alle radiazioni non ionizzanti, con l'obiettivo, in particolare, di definire i criteri per la creazione di una rete di monitoraggio a livello regionale per il rilevamento della radiazione UV solare.

# Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato dal Centro Nazionale AIDS fino al 2009. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si è sottolineato l'auspicio di una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e, conseguentemente, il Programma si è allineato, almeno in alcune sue parti, con i programmi della CE.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. A partire dal VI Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è stata effettuata da Comitati Scientifici ad hoc i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Il Programma è stato organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche

### Resoconto attività 2013

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un "Call for Proposals" a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012. Le attività di questi progetti sono andate a conclusione nel Giugno 2013.

## Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (ad esempio, ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie) del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre

tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poichè non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituto, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni ed assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Nel 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

## Resoconto attività 2013

Nel 2013 sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2012.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 64.898 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 64,6%.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2011 l'incidenza di AIDS è stata 1,7 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2012 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 40 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissionee periodo di diagnosi evidenzia come il 53,7% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2012 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione

nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) ed una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale.

Nel 2012 poco più di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2012 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2012 questa proporzione è stata del 67,9%.

# Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n 270 del18/11/2010 che, con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata e è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di

basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacosorveglianza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

## Resoconto attività 2013

Le attività dell'RNAOC nel 2013 sono state incentrate sull'implementazione dell'utilizzo della piattaforma web del registro informatizzato e sull'attività di diffusione delle informazioni relative alla normativa che regola le prescrizioni di farmaci a base di ormone della crescita.

È proseguito l'accreditamento dei Centri, autorizzati alla prescrizione di famaci a base di ormone della crescita dalle proprie Regioni, alla piattaforma web, in seguito alle comunicazioni ufficiali richieste alle Regioni di appartenenza.

Hanno aderito alla piattaforma web dell'RNAOC 17 regioni, e attualmente sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso relative a 166 Centri e a 239 UO/ Responsabili di UO (profilo "Supervisore").

Sono anche state attribuite le credenziali di accesso ai responsabili regionali o alle Commissioni per il GH di 10 Regioni, con il profilo di "Esaminatore Regionale" che consente di visualizzare le prescrizioni di trattamento con GH presso i centri afferenti alla Regione stessa e dei pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre Regioni, in modo da consentire un'efficace attività valutativa e di controllo a livello regionale.

Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 5595 visite, riferite a 1651 pazienti seguiti presso 61 UO. Sono state effettuate anche elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittive per le verifiche necessarie.

Inoltre sono state avviate le procedure per l'integrazione del database nazionale dell'RNAOC con i database locali, presenti presso alcune Regioni come il Piemonte, la Campania e il Lazio.

Nel corso del 2013, la Commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di SGA provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 8 richieste di trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2013 sono solo due le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2013 è stata organizzata la V edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al terzo anno di attività del Registro Informatizzato, in termini di adesione e di dati disponibili, e letture di aggiornamento sul tema del trattamento con ormone della crescita. Inoltre, come ogni anno, è stata prevista una sessione dedicata alle attività delle Commissioni Regionali per il GH, in cui vengono esposte le modalità attraverso cui si attua il monitoraggio locale di questa terapia.

Nel 2013, l'RNAOC ha pubblicato un volume dei Rapporti ISTISAN-Istituto Superiore di Sanità (13/26 2013), contenente i contributi del gruppo di lavoro del RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 27/11/2012 presso l'ISS. Tale volume è stato inviato all'AIFA come rapporto annuale, come previsto dalla normativa vigente.

È continuata la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma responsabile dell'UO italiana all'interno del progetto *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo e coinvolge otto paesi dell'UE.

L'RNAOC ha contribuito allo studio fornendo dati relativi a 1500 trattati con GH, dei 3500 casi reclutati in Italia, ed ha effettuato analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. Lo studio SAGhE francese ha evidenziato un lieve aumento della mortalità per tutte le cause, in comparazione con la mortalità della popolazione generale francese, dati non confermati da altri paesi europei.

## Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazionedegli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di

dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. L'HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il *follow up* delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari - l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

## Resoconto attività 2013

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla Mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia

ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È iniziata la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

L'esperienza dell'ISS come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari è stata riconosciuta e richiesta nell'ambito del Progetto "*EUROMED - A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations*", coordinato dall'ISS, che aveva tra i suoi obiettivi quello di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in paesi dell'area mediterranea quali la Croazia e l'Egitto.

Nell'ambito del progetto è stato sviluppato un software che ha consentito di ampliare le funzionalità da quello utilizzato per il Registro italiano, offrendo diverse opzioni di scelta e di stratificazione della lingua utilizzata, dei codici ICD-9 e ICD-10, del sesso, dell'età, del periodo di registrazione per quello che riguarda il merge tra mortalità e SDO; la possibilità di scegliere la numerosità e la tipologia (*random* o consecutivamente) per l'estrazione degli eventi da validare; l'utilizzo degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari (sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC) a partire dai dati raccolti dalle cartelle cliniche ed inseriti nelle schede informatiche; la stima diretta dei Valori Predittivi Positivi (VPP) dei codici ICD o l'utilizzo di VPP già noti; ed infine la stima degli indicatori tasso di attacco e letalità e dei relativi intervalli di confidenza a partire dai VPP stimati o importati e dalla popolazione residente, secondo la stratificazione di età e sesso scelta.

Sono stati organizzati e svolti degli incontri di presentazione e di formazione per l'implementazione del registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari a Zagabria in Croazia.

Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

## Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione e elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di Screening e *Follow up* attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati negli anni studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente di attuare tempestivamente la terapia sostitutiva. La patologia può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 2000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurne l'incidenza.

Un altro aspetto ampiamente dibattuto è il globale incremento della patologia rilevato negli ultimi anni in tutto il mondo, per il quale non è stato ancora accertato se questo rifletta realmente un aumento di forme permanenti di IC, o se il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, o anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili implementate in alcuni Paesi, possa aver aumentato l'incidenza di forme lievi della patologia per le quali è molto discussa l'utilità del trattamento terapeutico.

Un ulteriore importante aspetto che riguarda l'IC è rappresentato dal'aumentato numero dei bambini pretermine e /o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, inclusa l'Italia. Infatti, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo

screening e all'eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Tuttavia ad oggi non è stato ancora stabilito se tale segmento di popolazione neonatale sia a maggior rischio delle sole forme transitorie di IC, dovute essenzialmente all'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

### Resoconto attività 2013

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti nell'anno 2013 è stata prevalentemente dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza dell'IC nel nostro Paese, che ha confermato un incidenza di un caso di IC permanente su circa 2200 nati vivi in Italia;
- all'avanzamento dello studio finalizzato all'analisi delle variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale (carenza iodica, endocrine disruptors);
- al completamento dei lavori dello Steering Committee, istituito dalla European Society for Pediatric Endocrinology e a cui ha partecipato anche l'ISS, per la stesura di un documento di consenso sullo screening e il management clinico del bambino con ipotiroidismo congenito. I lavori di questa Consensus hanno portato alla pubblicazione di linee guida per la realizzazione di un modello procedurale di riferimento per l'ottimizzazione di programmi già attivi, e per la realizzazione di nuovi programmi in quei Paesi non ancora provvisti di.un programma di screening, cura e follow up per l'ipotiroidismo congenito;
- al completamento dello studio finalizzato all'analisi degli effetti della riduzione del cut-off del TSH, procedura adottata in molti centri di screening italiani e di altri Paesi; lo studio ha dimostrato come la riduzione del cut-off, migliorando la sensibilità del metodo di screening, abbia consentito di portare alla diagnosi, e quindi alla tempestiva istituzione della terapia sostitutiva, un 22% di casi di ipotiroidismo congenito permanente (prevalentemente con ghiandola in sede ma anche con disgenesia tiroidea) che prima, con cut-off più alti, venivano perduti allo screening.

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione ed impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall' analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici ed ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le

informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie ed i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

## Resoconto attività 2013

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si è rivelato in una nostra esperienza condotta con casi verificatisi in un ospedale romano un test poco sensibile.

Abbiamo evidenziato, infatti, una falsa epidemia in cui erano stati diagnosticati 18 casi comunitari di cui poi attraverso una attenta analisi dei dati microbiologici e clinici sono risultati confermati soltanto 9. Ciò è stato causato in parte dalla inesperienza degli operatori nell'effettuare il test e in parte dall'uso di un kit difettoso. La ditta produttrice dello stesso infatti, attraverso il Ministero della Salute, ha poi diffuso un'allerta in cui suggeriva di rivedere le diagnosi di casi di legionellosi effettuate con kit di antigene urinario appartenenti ad alcuni lotti.

Questa esperienza, in cui noi abbiamo verificato l'esito di 4 campioni di urine (purtroppo non ne hanno forniti altri), ha messo in evidenza come l'azione concertata di una buona sorveglianza epidemiologica locale e nazionale abbia potuto evidenziare un fenomeno ancor prima che la ditta produttrice se ne accorgesse e che potesse diffondere tale informazione globalmente.

Abbiamo inoltre effettuato 5 confronti genomici, mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), di casi di legionellosi in cui ci è stato inviato il ceppo umano con i ceppi ambientali della possibile fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a un controllo di qualità per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e due controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla *Health Protection Agency* (HPA) di Londra. Per quanto riguarda le attività coordinate dallo *European Working Group for Legionella Infections* (EWGLI) abbiamo partecipato a due *proficiency tests*: uno per la tipizzazione di Legionella mediante SBT e 2 per l'analisi mediante real time PCR di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre terminato, per quanto riguarda la parte dei campioni simulati, lo studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura qReal Time PCR e v Real time PCR) in collaborazione con 7 laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

In un preliminare resoconto abbiamo rilevato:

- una buona omogeneità dei dati di tutti i laboratori;
- il confronto della qPCR vs la coltura ha confermato la già nota maggiore sensibilità della qPCR rispetto alla coltura;
- sebbene il trattamento al calore a 55°C ha prodotto una riduzione di CFU di Legionella rispetto ai campioni non trattati la vPCR, eseguita sugli stessi campioni, non è stata in grado di rilevare questa differenza.

I ceppi di origine umana ed ambientale inviati nel 2012 al *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante *microarray* sono sati analizzati

ma i pattern utilizzati non hanno reso possibile una predizione l'origine del ceppo. Sono in corso ulteriori analisi.

L'analisi effettuata sui ceppi isolati in 18 strutture turistico recettive di Molveno ha evidenziato che tutti i ceppi hanno lo stesso profilo AFLP e lo stesso ST. Sono in corso prove per valutare se questo ceppo tipico di questa zona sia più virulento rispetto ad altri ceppi utilizzati come controllo. Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono in corso.

# Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;

- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n.118 G.U. n.75 del 31-3-2003.

## Resoconto attività 2013

Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 234 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 234 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 234 nuove segnalazioni: MCJ certa in 29 casi, MCJ probabile in 66 casi, MCJ possibile in 28 casi, casi genetici in 24 casi, altra diagnosi in 20 casi.
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 10 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- 13 dei 234 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 3 casi genetici, 2 casi MCJ probabile sporadica e 8 casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (3 casi con diagnosi alternativa di encefalite disimmune, un caso con diagnosi di malattia di parkinson ad esordio precoce); uno dei casi segnalati è stato un sospetto di variante della MCJ; 2 dei 13 casi sono stati visitati dal Neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 97 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di RMN di 27 casi segnalati;

- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 25 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (http://www.iss.it/rncj/index.php) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (http://www.eurocjd.ed.ac.uk/);
- è stato segnalato al Centro Nazionale Sangue un caso di donatore segnalato al Registro con sospetto di MCJ per informazioni su l'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2013;
- è stato elaborato un parere per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal D.M. del 12 marzo 2003, GU n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 78 esami su liquor e sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2013 con l'esecuzione con altri paesi europei del quarto "Ring-trial" coordinato dall'Università di Gottingen;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel liquor;
- si è avviata la collaborazione con l'Università di Verona e l'Ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria.

# Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art.11 e art 15), svolge diverse attività:

censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;

- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia, la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Redazione e invio entro il 28 febbraio 2013 della relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

Redazione e invio dei dati italiani all'*European IVF Monitoring consortium* (EIM) e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Organizza corsi di formazione su sistemi di rete per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e delle sue metodiche.

## Resoconto attività 2013

Sono state svolte le seguenti attività:

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2011;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati.
- preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute;
- implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2012;
- realizzazione del corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione con l'Università di Torino;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;

- avviamento, gestione e monitoraggio del progetto di ricerca "Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine";
- collaborazione al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento della chat line del sito www.chiediloqui.it
- implementazione dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it.

# Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS finanziato dal Ministero della Salute nel 2000 che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità ha origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari e è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta

firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 25.000 a fine 2013) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

In collaborazione con il Ministero della Salute il RNG sta sviluppando una campagna di informazione a livello nazionale per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli Italiani al RNG attraverso le nuove tecnologie di comunicazione.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, all'inizio del 2013 è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni con più di 8.000 abitanti della regione Friuli Venezia. Circa 3.500 coppie di gemelli di tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il linkage ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitare correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università Sapienza di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del d.lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, d.lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 d.lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 d.lgs 196/03).

## Resoconto attività 2013

*Benessere pscologico*

Continua l'intensa attività di ricerca del RNG sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con parametri biologici rilevanti per la salute. È iniziato uno studio sull'interazione tra fattori genetici e eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono stati completati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti tipo autistico. Si sta anche portando a termine uno studio sull'associazione tra il livello di benessere psicologico e misure di rischio cardiovascolare ed aterosclerotico, in cui emerge l'associazione significativa tra un più alto livello di autostima ed una ridotta rigidità arteriosa.

*Allergie*

Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori ed allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. È in corso l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica da pollini e da cause diverse dal polline su un campione di 1400 coppie di gemelli ai quali è stato somministrato un questionario postale sui disturbi allergici. I risultati suggeriscono una sostanziale correlazione genetica tra le patologie, a favore dell'ipotesi sull'esistenza di un comune fenotipo atopico.

*Neonatologia/Pediatria*

Si è conclusa la fase di raccolta dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. Sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva da cui è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.

Continua lo studio di *follow up* di gemelli arruolati alla nascita con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per per circa un terzo di queste. Lo studio di coorte è stato incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati (www.birthcohorts.net) e ha ottenuto un finanziamento dalla Fondazione Chiesi Onlus tramite un bando di ricerca pubblico.

Sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

*Biobanking. Privacy e Etica della ricerca*

Sono stati analizzati i dati raccolti nell'indagine sulla *willingness* l'*attitude* alla ricerca ed alla donazione di campioni biologici a cui hanno partecipato circa 1800 gemelli. L'analisi si è focalizzata sulla "attitudine pragmatica" al *biobanking* che è risulta prevalente, a conferma del dato riscontrato nel precedente studio pilota. Il metodo gemellare ha smentito l'ipotesi emersa nel pilota di una influenza "genetica" nel manifestare una attitudine pragmatico/utilitaristica alla donazione per ricerca, deponendo, invece, per un maggior peso delle esperienze socio-culturale del singolo individuo nel determinare questa "qualità" dell'attitudine. Le indagini KAP applicate al *biobanking* mirano, oltre che a disegnare il profilo dei donatori, anche a fornire elementi che possano essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico. I risultati dello studio sono state riportate in un lavoro inviato alla rivista americana *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*.

# Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29/04/1998, n. 124").

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività del RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette al RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007, un elenco di variabili obbligatorie (*data set* minimo) da inviare al RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/03/2008 e di garantire il collegamento con il RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## Resoconto attività 2013

Le attività realizzate nel corso del 2012 si sono articolate come segue:

- miglioramento della copertura nazionale del RNMR, a tale scopo sono state organizzate numerose riunioni di lavoro c con i responsabili dei Registri regionali e interregionali delle malattie rare;
- supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dei Registri regionali, attraverso la condivisione di nuovi e aggiornati strumenti informatici;

- realizzazione di attività di formazione agli operatori sanitari delle singole Regioni;
- realizzazione di incontri tecnico-scientifici per migliorare la qualità dei dati raccolti, identificando le criticità nel processo di raccolta dei dati e proposte di possibili soluzioni;
- armonizzazione le attività di registrazione a livello nazionale;
- riunioni sulla codifica delle malattie rare;
- pubblicazione del primo Report di attività del RNMR (Rapporto ISTISAN 11/20).

# Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (ad esempio in termini di accesso all'acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale, evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro 9 morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute dell'OMS evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra paesi diversi come pure all'interno dei singoli paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in

termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o poverty gap).

L'ISS, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico del Servizio Sanitario Nazionale non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2013 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di capacity building dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, nel Nord e nel Sud del mondo.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

Alcune aree sono state nel tempo prioritarie per l'ISS. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali OMS sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato anche i difficili studi per mettere a punto un vaccino contro l'AIDS e una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa (quella che si occupa del "come fare") in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto Dream) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia. Va infine ricordato che l'ISS ha anche partecipato in modo molto attivo alle attività italiane nel Fondo Globale, del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive - che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo - sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio alla lotta alla tubercolosi e alla malaria - tra l'altro l'ISS ha anche "vinto" due importanti progetti della Bill & Melinda Gates Foundation - e la ricerca sulle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempi il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

*Il nuovo concetto di Salute Globale e il ruolo del'ISS*

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo di Helsinki (1964) sono passati 50 anni. Da quella data la salute è divenuta il diritto fondamentale di ogni individuo che pone le Nazioni e gli organismi internazionali di fronte al perseguimento della salute dei propri cittadini intesa come lo stato di completo benessere psichico, fisico e sociale dell'uomo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale. La Costituzione Italiana indica la salute quale diritto fondamentale dell'individuo, garanzia per la collettività e strumento necessario di convivenza e civiltà.

Soprattutto in questo particolare momento storico caratterizzato da una complessa contingenza internazionale, scosso da un articolato contesto economico-finanziario, da mai risolte questioni geopolitiche e da processi migratori di enorme portata, i sistemi sanitari nazionali mantengono l'obiettivo del massimo livello di salute della popolazione da raggiungere, comunque, con risorse limitate e in contesti sociali e urbani assai diversi dove la multiculturalità, con la ricchezza di valori e esperienze che porta con sé, è realtà e fattore di equilibrio imprescindibile. In questo quadro così articolato e quotidianamente nuovo e complesso, i sistemi sanitari nazionali promuovono gli interventi in grado di contrastare i fattori di rischio sociali e ambientali, per garantire la promozione della salute e la prevenzione delle malattie, fornire le cure, l'assistenza e la riabilitazione e per tutelare il benessere psicofisico della popolazione con progetti adeguati alle aspettative di un sistema sociale in rapida evoluzione.

Nelle ultime decadi si è verificato un miglioramento complessivo del quadro della salute globale, ma i successi non sono stati uniformi. In particolare, la riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile non è in linea con le mete stabilite dagli Obiettivi del Millennio (Millennium Development Goals, MDG), mentre nell'Africa subsahariana la lotta all'AIDS, alla tubercolosi e alla malaria ha ottenuto risultati inferiori alle attese. Le disuguaglianze socioeconomiche nella salute sono in crescita sia tra paesi a diverso livello di sviluppo che in quelli dove le differenze sono meno marcate; i cambiamenti climatici globali, l'instabilità politica e i conflitti armati costituiscono gravi minacce per la salute. I sistemi sanitari dei paesi a basso reddito non riescono a far fronte ai bisogni essenziali delle popolazioni mentre risulta critica la situazione del personale sanitario, come medici e infermieri, decimato da crisi sociali di lunga data, dalla situazione igienico-sanitaria e dalle violenze interetniche, da impegnare nelle emergenze.

L'azione congiunta di Associazioni, Organizzazioni e Enti Internazionali ha portato al miglioramento complessivo dello scenario sanitario mondiale ma in maniera non uniforme. Il costante impegno delle principali organizzazioni internazionali in ambito sanitario (OMS, UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNIFEM, UNRWA, UNHCR, CICR, FICROSS, UNDP), ha sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati Roll Back Malaria e Stop TB; l'adesione all'International Financing Facility for Immunizations (IFFIm) che finanzia l'attività della Global Alliance for Vaccine and

Immunizations (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato Advanced Market Commitment (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli "highlight" della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

E' per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

### Resoconto attività 2013

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono stati:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale.

Nel corso del 2013 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. In particolare, il Dipartimento ha continuato nella sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS, ha studiato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani ed africani numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale). Il Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e soprattutto, l'EDCTP.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Lo scopo principale del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del

contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Obiettivi specifici

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta;
- epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso;
- precoce individuazione di focolai epidemici.
- valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti;
- per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni;
- definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite;
- registrazione dei marker sierologici disponibili;
- ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 75% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche; il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio.

Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; il trasferimento delle schede al Centro di coordinamento avviene attraverso due modalità diverse: invio postale o attraverso un sito web (www.iss.it/site/SEIEVA attivo dal 2009 - Sistema Informativo SEIEVA) dove è possibile inserire ed inviare i questionari direttamente on-line.

Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione.

Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Reparto di Epidemiologia Clinica e linee guida al momento dell'adesione.

## Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2013 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 146 ASL sulle 189 attualmente presenti (77%).

Tra le attività di routine, è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA. Attualmente 125 delle 146 ASL (85,6%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2003-2010 sono stati analizzati e è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dell'epatite C. Il risultato di queste analisi è stato pubblicato sulla letteratura internazionale.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2013:

- immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2013 è terminata la stesura del lavoro sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B che ha visto richiamata e testata una corte di ragazzi del 1992 già precedentemente testati nel 2003. Il follow up dei ragazzi arruolati è arrivato così a 17 anni. I risultati di questo studio sono attualmente in corso di pubblicazione.
- Epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati: a partire da gennaio 2013, attraverso i dati del SEIEVA, in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il ministero della Salute ha attivato una task force coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare. Visto il protrarsi per più mesi dell'epidemia, è stata inserita una domanda specifica sul questionario SEIEVA ed è stato conseguentemente aggiornato il sito web per l'immissione delle schede.
- Progetto epatite E: a partire dal 2011 si è rivolta l'attenzione allo studio di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. In collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano è stato stilato un progetto che prevede una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale. Il progetto è stato approvato dal CCM e finanziato all'interno dei progetti 2011. Nel corso del 2013 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E in 25 centri di malattie infettive, epatologia o gastroenterologia che hanno che aderito al progetto.

# Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 34 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic*, 2012) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro e efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani, allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 μg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti, il programma di sviluppo del vaccino Tat sta proseguendo con le fasi successive di sperimentazione in Italia e in Sudafrica.

Il programma di sviluppo clinico inoltre sta proseguendo parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione di Tat e Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali sono in studio con l'obiettivo di uno sviluppo futuro tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative.

## Resoconto attività 2013

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali anti-HIV/AIDS, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1 che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale. Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto le sperimentazioni cliniche di fase I preventiva (ISS P-001) e terapeutica (ISS T-001) del vaccino basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. Lo studio, concluso con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino.

La sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e *open label* (ISS T-002), è stata recentemente completata con successo in 11 centri clinici in Italia su 168 soggetti HIV+ in HAART. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di favorire l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti reservoir virali.

Nel 2013 è stato attivato presso otto centri clinici italiani uno studio osservazionale per l'estensione del *follow up* dei pazienti dello studio ISS T-002 avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori tre anni.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, è proseguito in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV deleta del dominio V2 (ISS P-002).

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP e iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, nel 2013 è stato completato lo studio osservazionale (ISS OBS T-004) attivato nel 2010, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui HIV+ Sudafricani in HAART o *naïve* alla terapia, per la valutazione dello status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

# Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno

vengono effettuati circa 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza *post-marketing*, al *technology assessment* e alla valutazione costo-efficacia.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere questa responsabilità, ritenendolo più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Essendo pertanto tutte le Regioni e PA italiane favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'ISS, dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e DM) ha supportato questa attività attivando una serie di accordi di collaborazione con l'ISS che hanno riguardato la protesi di anca e di ginocchio permettendo sia di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati sia di testarli in differenti contesti regionali.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2012-2014, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni. Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS. Obiettivo del registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Il Comitato Scientifico del progetto, già costituito con funzioni di supervisione tecnico-scientifica, vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), delle regioni coinvolte, dei registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (Assobiomedica), dei pazienti (APMAR) e viene aggiornato periodicamente per includere i rappresentanti delle nuove regioni partecipanti. Per ovviare sia alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate sia alla raccolta su base volontaria, è stato scelto di organizzare la raccolta dati utilizzando informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un *minimum data set* di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro la definizione dei regolamenti attuativi della L221 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici. Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici. Elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, inoltre, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. L' Assobiomedica ha fornito la collaborazione per un attivo coinvolgimento dei fabbricanti nell'invio all'ISS delle liste corrette dei codici prodotti disponibili nell'SSN.

Il nuovo flusso informativo è stato testato nelle tre regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); successivamente sono state progressivamente incluse nel *network* per la raccolta dati sull'anca altre dieci regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) che hanno sperimentato la raccolta dati utilizzando il tracciato record e il flusso informativo messo a punto dall'ISS e approvato dal Comitato Scientifico del progetto.

Per quanto riguarda la raccolta dati sul ginocchio, sono coinvolte nello studio due regioni (Lombardia, Puglia) e la PA di Bolzano che già possiedono un Registro. È importante sottolineare che la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale a seguito della partecipazione al progetto Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti dato che il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un

dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

È stato concluso lo studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) e verrà avviato lo studio di validazione della *responsiveness* del questionario *Knee Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

### Resoconto attività 2013

Il 1 luglio 2013 è andato online il nuovo applicativo per la raccolta dati che include anche la conferma della somministrazione ai pazienti del consenso informato. A partire da tale data l'identificazione del dispositivo non è più effettuata attraverso una trascrizione manuale dei codici presenti sulle etichette dei dispositivi ma attraverso l'interrogazione della base di dati dei codici prodotto realizzata grazie alla collaborazione di Assobiomedica e dei fabbricanti. Tale banca dati, ampliata includendo i listini di 20 fabbricanti, conta più di 50.000 codici validati mediante procedura di controllo di qualità ed è ora direttamente interrogabile grazie a un webservice realizzato dal Settore Informatico dell'ISS. Il sito web del progetto è stato aggiornato sia nella parte pubblica, includendo anche una sezione specifica per i pazienti, sia nella parte privata; quest'ultima è stata organizzata per gli operatori sanitari e regionali come portale di accesso sia per l'applicativo di raccolta dati sia per la trasmissione all'ISS dei dati linkati alla SDO. È stata avviata la revisione del tracciato record per l'anca e per il ginocchio per includere la modalità fissazione e per disporre di una descrizione più puntuale degli interventi. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e consultazione delle schede per l'alimentazione di una banca dati strutturata dei dispositivi medici utile per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. La raccolta dati sul ginocchio è stata estesa anche ad altre regioni partecipanti al RIAP (Marche, Basilicata e Sicilia). Le regioni hanno avviato lo studio per identificare modalità per rendere obbligatoria la registrazione (inclusione del minimum dataset nel registro operatorio informatizzato o nella SDO). Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione di nuovi membri e si è riunito 2 volte nel corso dell'anno. È stata inclusa la regione Calabria che ha istituito il proprio registro regionale nel febbraio 2013, è stata avviata la procedura di arruolamento della regione Friuli Venezia Giulia. Sono stati avviati i contatti con le regioni Campania e Abruzzo. Lo studio per la qualità della vita in regione Puglia si è concluso ed è stata avviata l'analisi dei dati. È stato avviato lo studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali. In particolare, in occasione del 98° Congresso nazionale SIOT, ha organizzato una sessione dedicata al Registro. Il RIAP è stato invitato a partecipare ai lavori del *Clinical Investigation and Evaluation Group* presso la CE.

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

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la sperimentazione biomedica. La maggior parte dei modelli animali di laboratorio sono sviluppati e utilizzati per studiare la

causa, la natura e la cura di malattie umane. Ad esempio, i modelli animali sono strumentali insostituibili per valutare gli effetti terapeutici e tossici di farmaci prima del loro impiego nell'uomo stesso. Per estendere i risultati della ricerca nei modelli animali agli stessi fenomeni che accadono nell'uomo è importante la scelta di un adeguato modello. Nel definire gli esperimenti in modelli animali è quindi necessario operare scelte scientifiche mirate nel rispetto di corrette pratiche di laboratorio e dei principi etici che regolamentano la sperimentazione animale. Per la sua importanza, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta, come complemento insostituibile, in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I modelli sperimentali murini rappresentano, per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. Una buona correlazione (84%) tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo dimostra l'importanza e la necessita dei modelli murini per gli studi oncologici. Nei modelli animali definiti "indotti", una malattia o un processo patologico sono generati sperimentalmente per ottenere una condizione che somiglia a quella che si verificherebbe nella specie bersaglio. Nell'ambito dei modelli indotti si collocano gli animali transgenici, nei quali viene inserito un gene della malattia che si vuole riprodurre, animali *knock-out* (KO), ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. Questi rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini con immunodeficienze gravi, derivati da ceppi con mutazioni genetiche che causano il blocco funzionale del sistema immunitario, in cui è possibile far attecchire diversi tipi di cellule umane senza rigetto, generando "modelli murini umanizzati". A questa categoria di modelli murini fanno parte topi *nude*, *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), NOD/SCIDIL2rg-/-(NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/-. Il loro impiego consente la generazione di *xenograft*, cioè di 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 *xenograft* possono inoltre essere ricostituiti con cellule staminali emopoietiche umane o popolazioni selezionate di cellule immuni, diventando uno strumento molto importante per lo studio delle interazioni cancro/ospite.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficienze gravi, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poiché le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. 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. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto grado di immunodeficenza, e di topi transgenici. L'elevato livello formativo del personale addetto permette l'allevamento di questi topi in modo strettamente

controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche in un ambiente controllato in assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che 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 di molti ceppi presenti nello stabulario/laboratorio speciale EOMM, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. 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 DC, in modelli vaccinali per HPV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione 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);
- valutazione dell'effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-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 (Colorectal cancer, CRC) (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da Mycobaterium tuberculosis (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con BCG (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

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 2013

Nel corso del 2013, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle 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 immunodeficienza severa (SCID, *nude* e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari e follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID) in collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy Unit Centro di Riferimento Oncologico IRCCS - National Cancer Institute di Aviano. In breve, topi SCID sono stati immunizzati con IFN-DC/Lisati di cllule di Linfoma Mantellare trattati con RA (9-cis-retinoic acid)+IFN. I risultati ottenuti hanno evidenziato una buona risposta cellulare verso il tumore.

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC (IFN-DC versus IL-4-DC) caricate con proteina E7 ricombinante in infezione da HPV. Lo studio ha dimostrato che le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli early endosomes rallentando il processamento della stessa e aumentandone la capacità di presentazione stimolando una forte risposta T antigene-specifica. Lo stesso vaccino è in sperimentazione in modelli xenograft realizzati con cellule CaSKI;
- analisi del crosstalk tra cellule tumorali ed immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con B16-F10. Questo studio ha dimostrato che IRF-8 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;
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB). Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 nella risposta immune indotta da Mtb e da BCG. Gli studi di infezione con Mtb e BCG sono stati condotti negli stabulari dell'Università Cattolica;
- analisi del ruolo diIFN-Inello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu;
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1;
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di CRC, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma CMT-93 e MC38;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC;
- studio sull'efficacia terapeutica degli inibitori di pompe protoniche (proton-pump inhibitors, PPI) nella risposta antitumorale in in topi C57BL/6 trapiantati con B16-F10.

## *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 2013

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 traferimento 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 il 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 KS e di 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 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 e il CIN. In tale contesto, inoltre, è importante notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale, e è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della 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 avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir (IND), 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 IND è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" e è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e 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 IND 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 e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e 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, che ha ricevuto un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica.

Tali studi, utilizzando una classe di farmaci che hanno come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

### Resoconto attività 2013

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, lo studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina è attualmente in corso. È stato completato l'arruolamento dei 25 pazienti previsti. L'analisi preliminare degli eventi avversi verificatisi dall'inizio dello studio indica che il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati è in linea con quello già noto per i singoli farmaci.. L'analisi preliminare della risposta clinica sarà effettuata quando tutti i pazienti avranno completato la fase di trattamento.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *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 recenti risultati *in vitro* indicano che 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. Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del protesoma cellulare. Questi dati sono stati confermati *in vivo* in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati ottenuti con questo modello indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

Allo scopo di valutare l'attività degli HIV-PI in donne affette da CIN, in parallelo agli studi preclinici, sono stati effettuati studi epidemiologici propedeutici alla definizione del disegno di uno studio clinico volti a determinare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la regressione spontanea del CIN in Lombardia e Emilia Romagna. Tali indagini hanno valutato l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 739 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16INK4a) afferenti al distretto sanitario di Imola, con un *follow up* di almeno tre anni. Questi studi indicano che lesioni CIN1 esprimenti elevati livelli di p16INK4a hanno un rischio di progressione significativamente aumentato e una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16INK4a rappresenti un marker utile per definire la popolazione target dello studio.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il Progetto "Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane" (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie 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 cardiochirurgica, 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 cardiochirurgia (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 cardiochirurgici 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 cardiochirurgie 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 cardiochirurgia 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 2013

Sono state completate tutte le attività dello studio OBSERVANT, condotta l'analisi finale dei dati, e organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti. Il sito OBSERVANT è stato aggiornato con la pubblicazione dei risultati finali. Sono stati pubblicati tre lavori scientifici sull'argomento e ulteriori 7 lavori sono in fase di elaborazione

Sono proseguite le attività di raccolta ed elaborazione dati previste dalla ricerca finalizzata "*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*". Sono state impostate le attività di monitoraggio clinico.

Sono proseguite 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 analsi 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.

Sono state avviate le prime attività necessarie alla realizzazione di un nuovo studio sul trattamento del FOP e di un nuovo studio sulla gestione dei pazienti nel post-infarto.

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

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita rappresenta in Italia una delle principali priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. In accordo con le indicazioni e gli obiettivi della Regione Europea della WHO, il 23 marzo 2011 è stato approvato, come Intesa Stato-Regioni, il nuovo Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc) 2010-2015, che ha fissato per il 2015 l'eliminazione dei casi di morbillo endemico, l'eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita (RC) 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 prima 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 dodicesimo 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 due 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

## Resoconto attività 2013

Per rafforzare la sorveglianza del morbillo e della rosolia, nel corso del 2013 è stato istituito un sistema di sorveglianza integrata per il morbillo e per la rosolia ed è stata predisposta dal CNESPS una piattaforma web per l'inserimento dei dati online da parte delle Regioni/P.P.A.A o ASL. Dal 2007 al 2012 era attiva la sorveglianza speciale del morbillo ma era necessario rafforzare ulteriormente la sorveglianza di questa malattia e migliorare anche la sorveglianza della rosolia postnatale, per la quale erano disponibili informazioni limitate. Inoltre, visto che morbillo e rosolia colpiscono le stesse fasce di età e hanno una sintomatologia simile, non è sempre possibile distinguere clinicamente le due malattie. Pertanto, per migliorare la sensibilità e specificità della sorveglianza, il nuovo sistema ha introdotto la ricerca della conferma di laboratorio per rosolia nei casi di sospetto morbillo risultati negativi ai test di conferma e, viceversa, la ricerca della conferma di laboratorio per morbillo nei casi di sospetta rosolia risultati negativi.

Al 31 dicembre 2013 tutte le Regioni e P.P.A.A., ad eccezione della Campania e del Lazio, avevano inserito i dati nella piattaforma web della sorveglianza integrata. Una regione estrae i dati dal proprio sistema informatizzato e li invia all'ISS secondo uno specifico tracciato record.

Dal 01 gennaio 2013 al 31 dicembre 2013, sono stati segnalati 2.211 casi di morbillo (incidenza 3,7 casi/100.000 abitanti), di cui il 53,2% confermati in laboratorio e 26 casi di rosolia (0,04/100.000), di cui 6 confermati in laboratorio.

L'RC e la rosolia in gravidanza sono malattie notificabili in classe III. Nel 2013 è stata pubblicata una nuova circolare sulla sorveglianza della RC e della rosolia in gravidanza che aggiorna quella del 2005. Gli aspetti più rilevanti della nuova circolare sono: a) l'adozione delle nuove definizioni di caso (CE nel 2012) con l'aggiornamento delle schede di notifica b) i casi riguardanti gestanti che hanno soltanto una positività delle IgM rosolia-specifiche ma che sono asintomatiche e che non hanno un collegamento epidemiologico con un caso confermato di rosolia, non vanno notificati; c) l'introduzione di procedure per il *follow up* dei casi sospetti di RC e dell'esito delle gravidanze delle donne che hanno contratto l'infezione durante la gestazione.

Per quanto riguarda l'RC, nell'anno 2013 non sono stati segnalati casi. È stato segnalato un caso di rosolia in gravidanza.

In occasione della Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013, è stato organizzato dal CNESPS un convegno dal titolo "Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013. Il punto sull'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la vaccinazione HPV e l'accesso alle vaccinazioni nelle popolazioni migranti", che si è tenuto a Roma nei giorni 16 - 17 aprile 2013.

# 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 2013

Nel 2013 l'attività si è focalizzata sulla creazione di circuiti virtuosi fra incremento della conoscenza e agenzie internazionali ed europee.

OECD: presentazione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell'Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo (Juvenile Toxicity Test); collaborazione alla identificazione del programming metabolico come nuovo obiettivo per le strategie di saggio sugli IE.

ECHA/REACH/Commissione Europea: sostegno alla proposta francese per una classificazione più severa del bisfenolo A per gli effetti sulla fertilità in collaborazione con il Ministero della Salute ed il CSC dell'ISS; presentazione in sede di Commissione Europea (DG Environment) del Decalogo sugli IE elaborato da ISS e Ministero dell'Ambiente; lancio del progetto LIFE EDESIA (www.iss.it/life) coordinato da ISS 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*.

EFSA: il PPR ha prodotto due importanti documenti scientifici a supporto della valutazione del rischio delle esposizione a residui multipli di pesticidi, in cui, prendendo le mosse dagli effetti neurotossici-neuroendocrini e sulla tiroide, si presenta il modello dell'effetto additivo fra sostanze con analoghi bersagli ed effetti (anche se con meccanismi biochimici diversi) come il modello più scientificamente accurato e cautelativo.

Il *Panel* FEEDAP ha propugnato una riduzione dei livelli di supplementazione con iodio nei mangimi per animali produttori di latte e uova, per proteggere il consumatore (ed in particolare il bambino piccolo) da un'assunzione eccessiva che potrebbe mettere a repentaglio la funzione tiroidea.

L'attività di ricerca si i 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 perfezionate lo studio degli effetti a lungo termine sullo sviluppo di pesticidi tireostatici e l'applicazione del test sullo sviluppo infantile agli IE che bioaccumulano nei prodotti ittici ed ai composti ad azione farmacologica.

**DELIBERAZIONE n. 1**

**allegata al VERBALE n. 124 della seduta del CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE del 7-5-2014.**

OGGETTO: **Variazione dei residui attivi e passivi – riaccertamento dei residui al 31/12/2012.**

Sono presenti i Signori:

| | |
|---|---|
| *Il Presidente* | Dott. Fabrizio **OLEARI**; |
| *I Componenti* | Cons. Michele **PANDOLFELLI;** |
| | Dott.ssa Francesca **BASILICO D'AMELIO;** |
| | Dott. Alessandro **COSIMI**; |
| | Ing. Paolo **DI LORETO;** |

Partecipano, altresì, del Collegio dei Revisori dei Conti, i Signori:

| | |
|---|---|
| *Il Presidente* | Dott. Emanuele CARABOTTA |
| *I Componenti* | Dott.ssa Angela SALVINI |
| | Dott. Stefano MENDICINO |

Partecipa, inoltre, il Dott. Angelo Lino **DEL FAVERO,** Direttore Generale dell'ISS.

Assistono:

- la Dott.ssa Rosa M. **MARTOCCIA,** Direttore Centrale degli Affari Amm.vi e delle R. E. dell'ISS;

Segretario: Dott. Francesco **BARNATO,** Dirigente dell'Ufficio I – R.E. dell'Istituto.

- Relatore: **IL PRESIDENTE**

VISTO il D.P.R. 20 gennaio 2001, n.70 concernente il Regolamento di organizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità;

VISTO il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità;

VISTO il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento relativo alla disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità e, in particolare, l'art. 41, c. 7, che in fase di approvazione del conto consuntivo prevede che la variazione dei residui attivi e passivi costituisca oggetto di apposita deliberazione del Consiglio di Amministrazione, sentito il parere del Collegio dei Revisori;

VISTO il D.P.R. 27/2/2003, n. 97 concernente il Regolamento di amministrazione e contabilità degli Enti Pubblici di cui alla Legge 20/03/1975, n. 70 e, in particolare, l'art. 40, c. 4, che in relazione al riaccertamento dei residui dispone che la variazione dei residui attivi e passivi debba formare oggetto di apposita e motivata deliberazione dell'Organo di vertice, sentito il Collegio dei Revisori dei Conti che in proposito manifesta il proprio parere;

VISTO il decreto predisposto dal competente Ufficio di Bilancio, con il quale è stata proposta al Consiglio di Amministrazione la determinazione di procedere all'eliminazione delle partite contabili creditorie e debitorie, disaccertate e disimpegnate dai competenti CRA;

CONSIDERATA la necessità di procedere al riaccertamento dei residui attivi e passivi relativi all'esercizio finanziario 2012, indicati nel Rendiconto Generale;

**IL CONSIGLIO**

Udito il Relatore;

Acquisito il parere favorevole espresso dal Direttore Generale;

Preso atto del parere favorevole espresso dal Collegio dei Revisori;

**APPROVA**

- la variazione dei residui attivi e passivi ed il riaccertamento dei residui al 31/12/2012 in conformità con quanto previsto dall'art. 41, c. 7, del D.P. 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento di contabilità dell'Istituto Superiore di Sanità e dall'art. 40, c. 4, del D.P.R. 27 febbraio 2003, n. 97, concernente il Regolamento di contabilità degli Enti Pubblici;

- la proposta di procedere all'eliminazione delle partite contabili creditorie e debitorie disaccertate e disimpegnate dai competenti CRA, indicate nell'Allegato n.1 e nell'Allegato n.2 quali parti integranti della presente delibera.

Letto, confermato e sottoscritto

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE

P.C.G.
*Il Segretario*

# Allegato 1 -Situazione dei residui attivi da annullare

| CODICE | anno provenienza | capitolo | importo da annullare | totale |
|---|---|---|---|---|
| 1.02.01.001 | 2011 | 201 | - 1.922,04 | - **1.922,04** |
| 1.02.01.014 | 2009 | 238 | - 2.580,00 | |
| 1.02.01.014 | 2010 | 238 | - 5,00 | |
| 1.02.01.014 | 2012 | 238 | - 500,00 | - **3.085,00** |
| 1.03.01.001 | 2008 | 210 | - 1.361,81 | |
| 1.03.01.001 | 2012 | 210 | - 736,96 | - **2.098,77** |
| 1.03.01.002 | 2012 | 212 | - 375,68 | - **375,68** |
| 1.03.01.004 | 2005 | 217 | - 4.592,00 | |
| 1.03.01.004 | 2006 | 217 | - 46.943,13 | |
| 1.03.01.004 | 2007 | 217 | - 15.064,58 | |
| 1.03.01.004 | 2008 | 217 | - 320.560,25 | |
| 1.03.01.004 | 2009 | 217 | - 29.981,94 | |
| 1.03.01.004 | 2010 | 217 | - 19,63 | |
| 1.03.01.004 | 2011 | 217 | - 350,23 | - **417.511,76** |
| 1.03.04.001 | 2008 | 215 | - 1.719,72 | |
| 1.03.04.001 | 2009 | 215 | - 4.800,83 | |
| 1.03.04.001 | 2010 | 215 | - 476,48 | |
| 1.03.04.001 | 2012 | 215 | - 759,63 | - **7.756,66** |
| 1.03.04.002 | 2008 | 231 | - 242,00 | - **242,00** |
| 2.02.01.001 | 2006 | 202 | - 24.791,45 | |
| 2.02.01.001 | 2009 | 202 | - 392.252,16 | |
| 2.02.01.001 | 2010 | 202 | - 373.736,13 | |
| 2.02.01.001 | 2011 | 202 | - 121.000,00 | |
| 2.02.01.001 | 2012 | 202 | - 100.000,00 | - **1.011.779,74** |
| 2.02.01.005 | 2001 | 216 | - 19.421,76 | |
| 2.02.01.005 | 2002 | 216 | - 49.352,66 | |
| 2.02.01.005 | 2003 | 216 | - 37.061,49 | |
| 2.02.01.005 | 2004 | 216 | - 33.435,94 | |
| 2.02.01.005 | 2005 | 216 | - 38.843,79 | |
| 2.02.01.005 | 2006 | 216 | - 124.509,54 | |
| 2.02.01.005 | 2007 | 216 | - 248.676,51 | |
| 2.02.01.005 | 2008 | 216 | - 201.474,25 | |
| 2.02.01.005 | 2009 | 216 | - 1.565.255,96 | |
| 2.02.01.005 | 2010 | 216 | - 136.997,64 | |
| 2.02.01.005 | 2011 | 216 | - 178.511,61 | |
| 2.02.01.005 | 2012 | 216 | - 1.071.711,11 | - **3.705.252,26** |
| 2.02.01.009 | 2008 | 230 | - 118.476,73 | |
| 2.02.01.009 | 2009 | 230 | - 629.202,13 | |
| 2.02.01.009 | 2010 | 230 | - 9.907,05 | |
| 2.02.01.009 | 2011 | 230 | - 44.040,15 | |
| 2.02.01.009 | 2012 | 230 | - 226.896,31 | - **1.028.522,37** |
| 2.02.01.012 | 2009 | 235 | - 88.231,61 | - **88.231,61** |
| 2.02.01.014 | 2006 | 237 | - 840.042,50 | - **840.042,50** |
| totale residui attivi da annullare | | | - 7.106.820,39 | - 7.106.820,39 |

*Il Presidente*

*Il Segretario*

*C.C.C.*

*Il Segretario*

# Allegato 2 - Situazione dei residui passivi da annullare

| CODICE | anno provenienza | capitolo | importo da annullare | totale |
|---|---|---|---|---|
| 1.01.01.003 | 2011 | 122 | -12.324,55 | |
| 1.01.01.003 | 2012 | 122 | -35.017,61 | -47.342,16 |
| 1.01.02.008 | 2012 | 112 | -0,01 | -0,01 |
| 1.01.02.013 | 2012 | 157 | -113,25 | -113,25 |
| 1.01.02.017 | 2003 | 123 | -900,00 | |
| 1.01.02.017 | 2012 | 123 | -517,11 | |
| 1.01.02.017 | 2011 | 123 | -348,00 | -1.765,11 |
| 1.01.02.021 | 2012 | 119 | -1.772,40 | |
| 1.01.02.021 | 2010 | 119 | -10.537,30 | |
| 1.01.02.021 | 2011 | 119 | -22.181,43 | -34.491,13 |
| 1.01.03.001 | 2012 | 104 | -0,20 | -0,20 |
| 1.01.04.001 | 2011 | 110 | -3.061,93 | |
| 1.01.04.001 | 2009 | 110 | -391,27 | |
| 1.01.04.001 | 2012 | 110 | -9.469,93 | -12.923,13 |
| 1.01.04.002 | 2012 | 169 | -541,84 | -541,84 |
| 1.01.05.002 | 2012 | 127 | -8.506,63 | -8.506,63 |
| 1.01.05.004 | 2012 | 129 | -0,33 | |
| 1.01.05.004 | 2009 | 129 | -0,02 | -0,35 |
| 1.01.05.008 | 2007 | 137 | -0,02 | |
| 1.01.05.008 | 2006 | 137 | -0,01 | |
| 1.01.05.008 | 2005 | 137 | -0,01 | |
| 1.01.05.008 | 2012 | 137 | -6.185,63 | |
| 1.01.05.008 | 2008 | 137 | -0,01 | -6.185,68 |
| 1.01.05.012 | 2012 | 153 | -9.093,56 | |
| 1.01.05.012 | 2011 | 153 | -2.947,05 | -12.040,61 |
| 1.01.05.016 | 2012 | 165 | -0,01 | -0,01 |
| 1.01.06.001 | 2001 | 125 | -3.888,63 | |
| 1.01.06.001 | 2002 | 125 | -5.198,21 | |
| 1.01.06.001 | 2012 | 125 | -23,80 | |
| 1.01.06.001 | 2004 | 125 | -2.358,61 | -11.469,25 |
| | | | | |
| 1.01.07.002 | 2011 | 135 | -3.642,41 | |
| 1.01.07.002 | 2012 | 135 | -1.496,55 | -5.138,96 |
| 1.01.08.001 | 2011 | 141 | -2.044,09 | |
| 1.01.08.001 | 2010 | 141 | -20.000,00 | |
| 1.01.08.001 | 2012 | 141 | -37.905,84 | -59.949,93 |
| 1.01.08.002 | 2009 | 143 | -4.591,34 | |
| 1.01.08.002 | 2012 | 143 | -115.646,73 | |

| CODICE | anno provenienza | capitolo | importo da annullare | totale |
|---|---|---|---|---|
| 1.01.08.002 | 2010 | 143 | -19.786,28 | |
| 1.01.08.002 | 2011 | 143 | -175,38 | **-140.199,73** |
| 1.01.08.003 | 2009 | 130 | -898,96 | |
| 1.01.08.003 | 2008 | 130 | -132,98 | **-1.031,94** |
| 1.01.09.001 | 2011 | 156 | -18,72 | **-18,72** |
| 1.01.11.001 | 2011 | 115 | -1.814,42 | |
| 1.01.11.001 | 2006 | 115 | -954,17 | |
| 1.01.11.001 | 2005 | 115 | -1.301,15 | **-4.069,74** |
| 1.02.01.004 | 2006 | 121 | -2.633,87 | |
| 1.02.01.004 | 2009 | 121 | -1,92 | |
| 1.02.01.004 | 2012 | 121 | -751,02 | |
| 1.02.01.004 | 2007 | 121 | -19.097,29 | **-22.484,10** |
| 1.02.04.001 | 2012 | 103 | -2.244,92 | |
| 1.02.04.001 | 2011 | 103 | -1.013,37 | **-3.258,29** |
| 1.02.04.002 | 2012 | 155 | -7.823,82 | **-7.823,82** |
| 1.02.06.001 | 2011 | 180 | -400,00 | |
| 1.02.06.001 | 2009 | 180 | -0,46 | **-400,46** |
| 2.01.01.001 | 2012 | 501 | -261.878,54 | |
| 2.01.01.001 | 2006 | 501 | -4.800,00 | |
| 2.01.01.001 | 2011 | 501 | -541.022,15 | |
| 2.01.01.001 | 2010 | 501 | -295,28 | **-807.995,97** |
| 2.01.01.002 | 2011 | 502 | -216.679,66 | |
| 2.01.01.002 | 2006 | 502 | -65.454,56 | |
| 2.01.01.002 | 2010 | 502 | -373.736,24 | |
| 2.01.01.002 | 2012 | 502 | -281.093,45 | |
| 2.01.01.002 | 2008 | 502 | -17.129,52 | |
| 2.01.01.002 | 2009 | 502 | -403.862,65 | |
| 2.01.01.002 | 1998 | 502 | -75,60 | |
| 2.01.01.002 | 2005 | 502 | -22.708,50 | **-1.380.740,18** |
| 2.01.01.003 | 2005 | 503 | -15.000,00 | |
| 2.01.01.003 | 2004 | 503 | -23.446,46 | **-38.446,46** |
| 2.01.01.005 | 2011 | 506 | -29.700,93 | |
| 2.01.01.005 | 2000 | 506 | -5.400,00 | |
| 2.01.01.005 | 2009 | 506 | -20,71 | **-35.121,64** |
| 2.01.01.006 | 2003 | 507 | -19.079,44 | |
| 2.01.01.006 | 2006 | 507 | -937,85 | |
| 2.01.01.006 | 2001 | 507 | -39.947,15 | |
| 2.01.01.006 | 2004 | 507 | -60.000,00 | |
| 2.01.01.006 | 2007 | 507 | -300,00 | |
| 2.01.01.006 | 2009 | 507 | -106.576,00 | |
| 2.01.01.006 | 2000 | 507 | -10.621,20 | **-237.461,64** |
| 2.01.01.007 | 2004 | 508 | -164.398,59 | |

| CODICE | anno provenienza | capitolo | importo da annullare | totale |
|---|---|---|---|---|
| 2.01.01.007 | 2010 | 508 | -330.367,91 | |
| 2.01.01.007 | 2008 | 508 | -400.292,09 | |
| 2.01.01.007 | 2009 | 508 | -1.720.987,09 | |
| 2.01.01.007 | 2011 | 508 | -930.016,27 | |
| 2.01.01.007 | 2012 | 508 | -1.764.095,06 | |
| 2.01.01.007 | 2001 | 508 | -93.573,80 | |
| 2.01.01.007 | 2003 | 508 | -71.916,69 | |
| 2.01.01.007 | 2005 | 508 | -113.493,22 | |
| 2.01.01.007 | 2006 | 508 | -163.048,91 | |
| 2.01.01.007 | 2007 | 508 | -466.947,49 | |
| 2.01.01.007 | 2002 | 508 | -11.493,92 | **-6.230.631,04** |
| 2.01.01.008 | 2011 | 512 | -830.231,50 | |
| 2.01.01.008 | 2012 | 512 | -45.855,55 | **-876.087,05** |
| 2.01.01.009 | 2002 | 513 | -32.000,00 | |
| 2.01.01.009 | 2008 | 513 | -19.128,87 | |
| 2.01.01.009 | 2004 | 513 | -356,22 | |
| 2.01.01.009 | 2007 | 513 | -330,00 | |
| 2.01.01.009 | 2005 | 513 | -864,95 | **-52.680,04** |
| 2.01.01.010 | 2003 | 515 | -5.035,94 | |
| 2.01.01.010 | 2002 | 515 | -20.005,81 | **-25.041,75** |
| 2.01.01.013 | 2012 | 521 | -669.282,80 | |
| 2.01.01.013 | 2011 | 521 | -143.144,55 | |
| 2.01.01.013 | 2007 | 521 | -34.312,73 | |
| 2.01.01.013 | 2008 | 521 | -212.938,29 | |
| 2.01.01.013 | 2010 | 521 | -22.128,73 | |
| 2.01.01.013 | 2009 | 521 | -953.737,72 | **-2.035.544,82** |
| 2.01.01.015 | 2007 | 524 | -4.188,37 | |
| 2.01.01.015 | 2003 | 524 | -12,60 | |
| 2.01.01.015 | 2012 | 524 | -238.871,32 | |
| 2.01.01.015 | 2010 | 524 | -36.037,11 | |
| 2.01.01.015 | 2011 | 524 | -83.312,96 | |
| 2.01.01.015 | 2009 | 524 | -32.230,11 | |
| 2.01.01.015 | 2008 | 524 | -34.751,67 | |
| 2.01.01.015 | 2006 | 524 | -5.278,33 | **-434.682,47** |
| 2.01.01.016 | 2006 | 526 | -229.508,90 | |
| 2.01.01.016 | 2007 | 526 | -54.000,00 | |
| 2.01.01.016 | 2012 | 526 | -22.312,66 | |
| 2.01.01.016 | 2010 | 526 | -195.232,38 | |
| 2.01.01.016 | 2004 | 526 | -147.522,17 | |
| 2.01.01.016 | 2011 | 526 | -3.023,86 | **-651.599,97** |
| 2.01.01.017 | 2010 | 527 | -73.318,61 | |
| 2.01.01.017 | 2011 | 527 | -2.680,87 | |
| 2.01.01.017 | 2006 | 527 | -557.454,59 | |
| 2.01.01.017 | 2004 | 527 | -81.691,71 | **-715.145,78** |
| 2.01.01.018 | 2007 | 528 | -78.936,16 | |
| 2.01.01.018 | 2004 | 528 | -47.976,31 | |
| 2.01.01.018 | 2006 | 528 | -87.549,22 | **-214.461,69** |

| CODICE | anno provenienza | capitolo | importo da annullare | totale |
|---|---|---|---|---|
| 2.01.01.019 | 2004 | 529 | -1.048,07 | |
| 2.01.01.019 | 2008 | 529 | -24.371,48 | **-25.419,55** |
| 2.01.01.020 | 2007 | 530 | -105.141,87 | |
| 2.01.01.020 | 2009 | 530 | -62.165,64 | |
| 2.01.01.020 | 2012 | 530 | -22.700,56 | |
| 2.01.01.020 | 2011 | 530 | -40.608,31 | |
| 2.01.01.020 | 2010 | 530 | -29.507,24 | |
| 2.01.01.020 | 2004 | 530 | -16.996,37 | |
| 2.01.01.020 | 2008 | 530 | -1.722,81 | **-278.842,80** |
| 2.01.01.021 | 2012 | 531 | -400,00 | |
| 2.01.01.021 | 2004 | 531 | -465.238,77 | **-465.638,77** |
| 2.01.01.022 | 2009 | 533 | -12.417,90 | |
| 2.01.01.022 | 2012 | 533 | -538,21 | |
| 2.01.01.022 | 2006 | 533 | -151.356,56 | **-164.312,67** |
| 2.01.01.023 | 2007 | 534 | -87,00 | |
| 2.01.01.023 | 2006 | 534 | -73,13 | **-160,13** |
| 2.01.01.026 | 2003 | 541 | -20,10 | |
| 2.01.01.026 | 2006 | 541 | -2.157,67 | |
| 2.01.01.026 | 2004 | 541 | -29,50 | |
| 2.01.01.026 | 2007 | 541 | -410,08 | **-2.617,35** |
| 2.01.02.001 | 2012 | 514 | -0,03 | **-0,03** |
| totale residui passivi da annullare | | | - 15.052.386,85 | **- 15.052.386,85** |

*Il Segretario*

*Il Presidente*

P.C.C.

*Il Segretario*

**DELIBERAZIONE n. 2**

**allegata al VERBALE n. 124 della seduta del CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE del 7-5-2014.**

---

OGGETTO: **Rendiconto Generale – Anno finanziario 2013.**

Sono presenti i Signori:

| | |
|---|---|
| *Il Presidente* | Dott. Fabrizio **OLEARI**; |
| *I Componenti* | Cons. Michele **PANDOLFELLI;** |
| | Dott.ssa Francesca **BASILICO D'AMELIO;** |
| | Dott. Alessandro **COSIMI**; |
| | Ing. Paolo **DI LORETO;** |

Partecipano, altresì, del Collegio dei Revisori dei Conti, i Signori:

| | |
|---|---|
| *Il Presidente* | Dott. Emanuele CARABOTTA |
| *I Componenti* | Dott.ssa Angela SALVINI |
| | Dott. Stefano MENDICINO |

Partecipa, inoltre, il Dott. Angelo Lino **DEL FAVERO**, Direttore Generale dell'ISS.

Assistono:

- la Dott.ssa Rosa M. **MARTOCCIA**, Direttore Centrale degli Affari Amm.vi e delle R. E. dell'ISS;

Segretario: Dott. Francesco **BARNATO**, Dirigente dell'Ufficio I – R.E. dell'Istituto.

- Relatore: **IL PRESIDENTE**

Il Relatore sottopone all'esame del Consiglio di Amministrazione il Rendiconto Generale relativo all'anno finanziario 2013, in cui sono evidenziati i risultati della gestione.

Preliminarmente all'esposizione delle risultanze della gestione finanziaria ed economico-patrimoniale, va rappresentato che l'Istituto Superiore di Sanità, ente di diritto pubblico a norma del D.P.R. 20 gennaio 2001, n.70, vede disciplinata l'organizzazione ed il funzionamento delle proprie strutture sulla base del D.P. del 24 gennaio 2003, modificato ed integrato con successivo decreto in data 6 marzo 2009, nonché la gestione patrimoniale, economica e finanziaria secondo il regolamento disposto con diverso D.P. del 24 gennaio 2003.

In particolare, per quanto riguarda il regolamento di contabilità, a far data dal gennaio 2004, l'Istituto ha uniformato la disciplina dello stesso a quanto previsto dal DPR n. 97 del 2003 per la gestione contabile-amministrativa degli enti pubblici.

Dal combinato disposto di tali norme emerge l'articolazione organizzativa dell'Istituto in Dipartimenti e Centri Nazionali, ai quali è attribuita autonomia scientifica, amministrativa e di gestione, che costituiscono Centri di Responsabilità Amministrativa (C.R.A.).

Ai C.R.A., nel modello organizzativo, si affiancano il Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale ed il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali che hanno, invece, esclusivamente natura di Centro di Costo.

Per l'anno 2013 la gestione delle risorse finanziarie è stata svolta in maniera decentrata demandando ai singoli C.R.A. (anche per l'attività di ricerca finanziata con progetti di ricerca e/o convenzioni) le attività relative ad acquisti di beni, servizi e missioni.

Sono state, invece, gestite e realizzate, in maniera centralizzata, la fase dell'accertamento delle entrate e della contestuale assunzione degli impegni, nonché la gestione dei trasferimenti e degli incarichi di collaborazione.

Analogamente sono stati gestiti centralmente gli stipendi, gli acquisti di rilevante entità e l'adesione alle procedure concorsuali indette da Consip, i lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria, anche in base all'organizzazione delle Direzioni Centrali (così come individuate dal combinato disposto di cui agli articoli 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003 sull'organizzazione dell'Istituto e s.m. e i.).

I predetti criteri gestionali sono stati individuati dagli organi dell'Ente, sulla base sia di ragioni di opportunità, che dalla necessità di rendere coerenti le linee strategiche e di indirizzo con i programmi di attività e con le risorse finanziarie ed economiche disponibili.

* * * *

Per effetto della legge n. 135 del 2012 (di conversione del D.L. n. 95 del 2012) concernente disposizioni urgenti di revisione della spesa pubblica è stata disposta, per l'esercizio finanziario 2013, sullo stanziamento del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS", nell'ambito dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute, la riduzione di € 5.214.107,00.

La normativa citata, rivolgendosi a tutte le amministrazioni pubbliche di cui all'art.1, comma 2, del D.lgs. n. 165 del 2001 (quindi anche a questo Istituto) ha, inoltre, previsto la riduzione in misura non inferiore al 10 per cento della dotazione organica del personale non dirigenziale, con esclusione dei ricercatori e dei tecnologi. Altra riduzione, disposta dall'art. 14 della norma sopra citata, è quella relativa alle spese per il personale; tale norma pone limiti alle nuove assunzioni, prevedendo che le stesse non superino il 20% delle unità cessate (cosiddetto turn-over) fino al 2014.

La norma in esame, infine, ha confermato (comma 1 lettera a) il blocco dei contratti dei dipendenti pubblici fino al 31 dicembre 2014.

Il Relatore segnala , inoltre, nell'esame generale del quadro normativo di riferimento, il D.L. n. 52 del 2012 (convertito in legge n. 94 del 2012) che ha apportato sostanziali innovazioni alla contrattualistica pubblica, imponendo alla pubblica amministrazione ulteriori vincoli di contenimento e riduzione della spesa, tra cui – ai fini che qui interessano - l'obbligo di ricorrere, pena la nullità del contratto, al mercato elettronico per gli acquisti di beni e servizi di importo inferiore alla soglia comunitaria.

* * * *

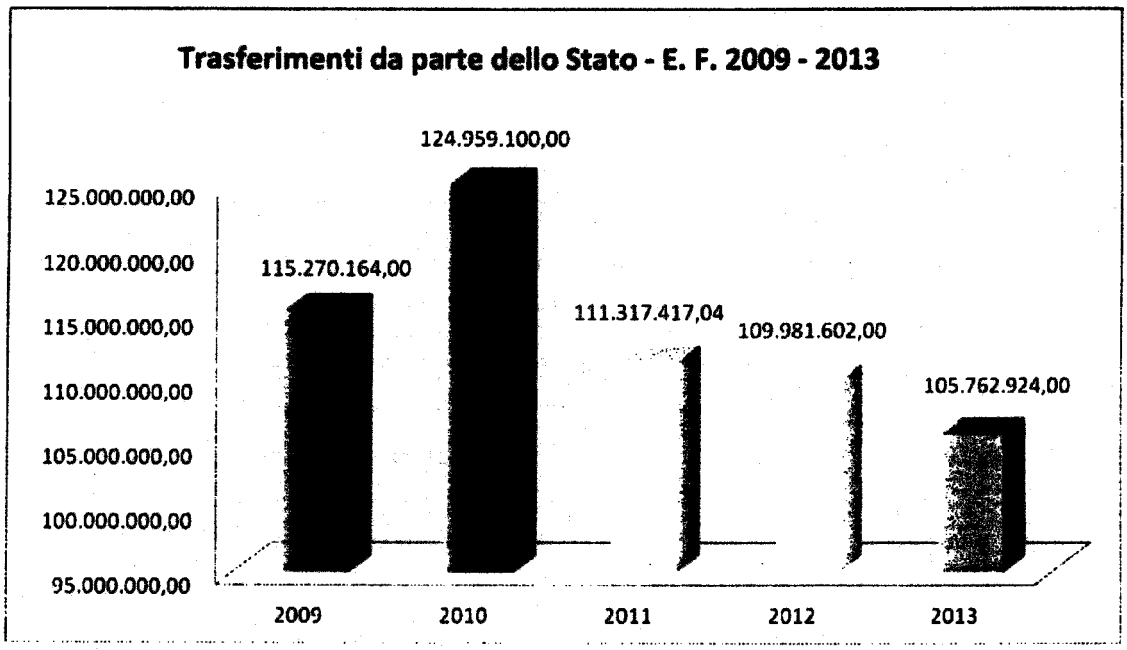
Viene rappresentato di seguito l'andamento dei trasferimenti disposti dallo Stato contabilizzati nei rispettivi esercizi finanziari quali entrate correnti nel quinquennio 2009-2013.

## Andamento dei Trasferimenti dallo Stato - Confronto Esercizi Finanziari 2009 – 2013

| *CAPITOLO MINISTERO* | | Esercizio Finanziario | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *2009* | *2010* | *2011* | *2012* | *2013* |
| 3443 | FONDO PER FUNZ. ISS | 104.023.916,00 | 111.404.316,00 | 18.534.758,00 | 16.504.741,00 | 12.377.000,00 |
| 3444 | SPESE DI NAT. OBBL. ISS | | - | 87.567.847,04 | 90.708.290,00 | 90.718.290,00 |
| 3445 | LEGGE N. 388/00 (PERS. TD) | 8.000.000,00 | 8.000.000,00 | | - | - |
| 3442 | FONDO PER FUNZ CNS | 2.184.695,00 | 2.500.000,00 | 2.500.000,00 | - | - |
| 4385 | FONDO PER FUNZ CSC | 926.157,00 | 899.847,00 | 559.875,00 | 613.634,00 | 513.988,00 |
| 3446 | REGISTRO PROCR. MEDIC ASSISTITA | 135.396,00 | 154.937,00 | 154.937,00 | 154.937,00 | 153.646,00 |
| MEF (CNT ) | LEGGE N. 166/09 | - | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 |
| TOTALE | | 115.270.164,00 | 124.959.100,00 | 111.317.417,04 | 109.981.602,00 | 105.762.924,00 |

## Trasferimenti da parte dello Stato - E. F. 2009 – 2013

| Esercizio finanziario | *Importo trasferimento dallo Stato* | *% di scostamento rispetto al 2009* |
|---|---|---|
| 2009 | 115.270.164,00 | 0,00% |
| 2010 | 124.959.100,00 | 8,41% |
| 2011 | 111.317.417,04 | -3,43% |
| 2012 | 109.981.602,00 | -4,59% |
| 2013 | 105.762.924,00 | -15,36% |




Prima di entrare nel merito dell'analisi dei dati finanziari il Relatore ritiene opportuno ricordare gli "eventi" più significativi (sia per la rilevanza finanziaria che organizzativa) che hanno caratterizzato l'attività dell'Ente nel corso del 2013:

- E' stata finanziata dall'Unione Europea (UE) nell'ambito del 7° Programma Quadro - la fase preparatoria di costituzione di infrastrutture (IR) pan-europee di servizi per la ricerca in aree prioritarie identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI). Per garantire sostenibilità e stabilità temporale a queste reti europee di servizi per la ricerca, l'UE ha successivamente emanato un regolamento (ERIC, European Research Infrastructure Consortium, 723/2009/EC) finalizzato alla costituzione di un Consorzio, sostenuto economicamente dagli Stati membri firmatari dell'accordo ERIC. Nel campo della scienza della vita, le biobanche di ricerca e le attività connesse sono state precocemente individuate dall'UE come area strategica per le ampie connessioni con il mondo della ricerca e dello sviluppo economico.

- Vista l'urgenza e l'indifferibilità della soluzione per l'intervento di ristrutturazione della Centrale Termica dell'Istituto prospettata dall'Ufficio Tecnico dell'ente, è stata attivata la procedura di accensione di un mutuo decennale, previa delibera del CdA, con la Cassa

Depositi e Prestiti per l'importo di € 2.252.174,50 con un tasso del 3,97 per il finanziamento dell' intervento citato.

Il ricorso a tale strumento finanziario è stato determinato dal fatto per cui la centrale termica in parola è allo stato attuale costituita da tre impianti per la produzione di calore alimentati a gas metano e destinati all'alimentazione di vapore di tutti gli impianti di riscaldamento, delle autoclavi di sterilizzazione e dei boilers per la produzione di acqua calda presenti nei vari edifici dell'Istituto.

Di questi ne risulta funzionante solo uno con l'evidente conseguenza di un elevato consumo di combustibile e relativa emissione in atmosfera dei prodotti di combustione.

A ciò si aggiunga che un uso continuo ed indiscriminato dell' impianto, comunque datato, potrebbe causare un danno che finirebbe per paralizzare tutte le attività cui la Centrale è destinata.

- Si è adottato il *Piano della Performance* e il *Programma triennale per la Trasparenza e l'Integrità* relativamente agli anni 2013-2015. Il *Piano della Performance* è un documento programmatico triennale che individua gli indirizzi e gli obiettivi strategici ed operativi della componente amministrativa dell'Istituto Superiore di Sanità, definisce gli indicatori per la misurazione e la valutazione della performance dell'amministrazione e riporta gli obiettivi assegnati al personale dirigenziale.

  Il *Programma Triennale per la Trasparenza e l'Integrità*, è il documento di programmazione, da aggiornare annualmente, con il quale l'amministrazione indica le iniziative previste per garantire un adeguato livello di trasparenza, la legalità e lo sviluppo della cultura dell'integrità. Il suddetto programma descrive, altresì, i contenuti della sezione del sito web ISS.it denominata "Trasparenza, valutazione e merito" .

- Ai sensi dell'art. 11, co. 13 del D.Lgs.n. 163/2006 è stato modificato l'art.. 55 del Regolamento concernente la disciplina amministrativo-contabile dell'ISS (stipula dei contratti in forma pubblico-amministrativa) che prevede per *il contratto la stipula, a pena di nullità, con atto pubblico notarile informatico, ovvero, in modalità elettronica secondo le norme vigenti per ciascuna stazione appaltante, in forma pubblico amministrativa a cura* dell'Ufficiale rogante *dell'amministrazione aggiudicatrice o mediante scrittura privata*". Tale norma ha avuto decorrenza 1 gennaio 2013.

* * * *

Le risultanze della gestione finanziaria ed economico-patrimoniale - così come previsto dagli artt. 33 e seguenti del Decreto 24 gennaio 2003 "Regolamento concernente la disciplina amministrativa e contabile dell'Istituto Superiore di Sanità" e dagli artt. 38 e seguenti del D.P.R. n. 97 del 27 febbraio 2003 "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975, n.70" - sono rendicontate come di seguito rappresentato:

Gestione Finanziaria 2013

- Il conto consuntivo del bilancio che espone la gestione delle entrate e delle spese dell'anno 2013 secondo la stessa struttura del preventivo finanziario gestionale suddiviso per capitoli e partitamente per competenza e per residui;

  Al conto consuntivo è annessa

- la situazione amministrativa con evidenziata la consistenza di cassa all'inizio dell'esercizio,
  - ✓ gli incassi e i pagamenti fatti nell'anno sia in conto competenza sia in conto residui, il saldo alla chiusura dell'esercizio; i residui attivi sia degli esercizi precedenti sia dell'esercizio di competenza, i residui passivi sia degli esercizi precedenti sia dell'esercizio di competenza;
  - ✓ l'avanzo di amministrazione;
- i decreti di disimpegno relativi ai residui passivi per i quali non sussiste più l'obbligo di pagamento;
- i decreti di disaccertamento relativi ai residui attivi per i quali non sussiste più l'obbligo di incasso;
- variazioni dei residui attivi e passivi - riaccertamento dei residui al 31/12/2012

  ✓ In conformità con quanto previsto dall'art. 41, c. 7, del D.P. 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento di contabilità dell'Istituto Superiore di Sanità e dall'art. 40, c.4, del D.P.R. 27 febbraio 2003, n. 97, concernente il Regolamento di contabilità degli Enti Pubblici, è, altresì, annessa alla presente relazione la variazione dei residui attivi e passivi che, secondo le norme citate formerà oggetto di apposita e motivata deliberazione dell'Organo di vertice.

- i prospetti delle Entrate e delle Uscite dei dati SIOPE di cui all'art. 2, comma 1 del Decreto del MEF del 23/12/2009.

Bilancio di Esercizio 2013

- Il conto economico redatto secondo le disposizioni del codice civile, dà dimostrazione dei risultati economici conseguiti nell'esercizio 2013;
- Lo stato patrimoniale relativo all'esercizio 2013 in cui vengono evidenziate le attività e passività finanziarie e patrimoniali, le variazioni derivanti dalla gestione del bilancio o da qualsiasi altra causa, redatto secondo lo schema dell'art. 2424 del codice civile, per quanto applicabile;
- La nota integrativa che evidenzia i criteri di valutazione utilizzati nella redazione del bilancio di esercizio, l'analisi delle voci dello stato patrimoniale, la spiegazione delle voci del conto consuntivo.

* * * *

Sintesi della situazione amministrativa

Il Relatore rappresenta come il conto delle entrate e delle spese dell'esercizio finanziario 2013, in termini di competenza, presenta i seguenti risultati sintetici:

| | |
|---|---|
| Fondo di cassa al 01.01.2013 | € 49.674.280,63 |
| Totale entrate riscosse | € 323.908.516,10 |
| Totale uscite pagate | € 331.670.498,87 |
| Fondo di cassa al 31.12.2013 | € 41.912.297,86 |

Il Relatore rappresenta che l'Avanzo di Amministrazione risulta così costituito:

41.912.297,86 + (Fondo Cassa Finale)
50.542.047,40 - (Residui Attivi)
59.837.892,64 = (Residui Passivi)
32.616.452,62 (Avanzo di Amministrazione)

In fase di redazione del bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2014, approvato dal Consiglio di Amministrazione in data 16 dicembre 2013, è stato utilizzato l'intero avanzo di amministrazione presunto al 31 dicembre 2013 per l'importo di € 19.135.443,15, tutto vincolato.

Pertanto, poiché l'Avanzo di Amministrazione al 31 dicembre 2013 risulta pari ad € 32.616.452,62, il Relatore rappresenta che la quota non utilizzata ammonta ad € 13.481.009,47, vincolata, per propria natura, nella misura di € 12.243.477,93.

* * * *

Rappresentazione delle Entrate di competenza

Nell'anno 2013 (escluse le partite di giro pari ad € 160.675.448,04) il totale delle entrate accertate è pari ad € 160.621.348,23; di cui sono state riscosse € 139.736.435,18, così come di seguito dettagliato:

***ENTRATE – Anno finanziario 2013***

| | ***Accertato*** | ***Riscosso*** |
|---|---|---|
| ***ENTRATE CORRENTI*** | ***111.962.499,33*** | ***109.200.980,16*** |
| ***ENTRATE IN CONTO CAPITALE*** | ***48.658.848,90*** | ***30.535.455,02*** |
| ***Totale*** | ***160.621.348,23*** | ***139.736.435,18*** |

A ciò va aggiunta quale ulteriore quota di finanziamento l'avanzo di amministrazione dell'Esercizio Finanziario 2012, corrispondente all'importo di € 27.430.697,42.

Nell'ambito delle entrate correnti il Relatore rappresenta di seguito il trasferimento complessivo di € 103.095.290,00, effettuato dal Ministero della Salute per finanziare il funzionamento dell'Ente, disposto sullo stanziamento dei capp. 3443 e 3444 dello stato di previsione della spesa dello stesso Ministero della Salute. Nell'ambito del trasferimento disposto sullo stanziamento del cap. 3443 risulta compreso il finanziamento per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti e del Centro Nazionale Sangue, così come indicato dalla Legge di stabilità (L n. 228/2012) e dalla Legge di bilancio (L. n. 229/2012).

| **DESCRIZIONE** | *IMPORTO* |
|---|---|
| CAP. 3443 - Fondo occorrente per il funzionamento dell'ISS | 12.377.000,00 |
| CAP. 3444 - Spese di natura obbligatoria per l'ISS | 90.718.290,00 |
| **TOTALE** | 103.095.290,00 |

Come sopra menzionato, con la L. 135/2012 è stata disposta, per l'esercizio 2013, una riduzione pari ad € 5.214.107,00 sullo stanziamento del capitolo 3443 dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute. E' stata conseguentemente effettuata una riduzione sullo stanziamento da assegnare al Centro Nazionale Trapianti ed al Centro Nazionale Sangue (anch'essi compresi nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute). Si è, così, rideterminato il finanziamento dei due Centri che risulta, pertanto, pari ad € 1.803.178,51 e € 1.765.093,27 iscritti, rispettivamente, sui capp 206 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti" e 238 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue".

La restante quota del capitolo 3443, pari ad € 8.808.728,22, è stata iscritta sullo stanziamento del capitolo 201 del bilancio dell'Ente – "Entrate per il funzionamento dell'ISS".

Il Relatore rappresenta di seguito l'assegnazione sul bilancio dell'Ente del trasferimento disposto, nel suo complesso, dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto:

**Assegnazioni sul bilancio ISS del trasferimento dello Stato**

| **DESCRIZIONE** | *CAP. 3443* | *CAP. 3444* | TOTALE |
|---|---|---|---|
| CAP. 206 | 1.803.178,51 | | 1.803.178,51 |
| CAP. 238 | 1.765.093,27 | | 1.765.093,27 |
| CAP. 201 | 8.808.728,22 | 90.718.290,00 | 99.527.018,22 |
| TOT.TRASFER.MIN. SAL. | 12.377.000,00 | 90.718.290,00 | 103.095.290,00 |

Sullo stanziamento del cap. 206 "Entrate per il funzionamento del CNT e della Consulta tecnica permanente per i trapianti", è stato iscritto l'importo di € 1.803.178,51 corrispondente a quanto normativamente previsto per il Centro Nazionale Trapianti - L. 91/99, L. 138/2004 – proporzionalmente ridotto in applicazione della più volte richiamata L. 135/2012. Sullo stesso capitolo di entrata è stato iscritto, altresì, l'ulteriore importo di € 2.000.000,00, in conformità con quanto indicato all'art. 8bis L. n. 166/2010 di conversione del D.L. n. 135/2010. A tali importi si aggiunge una maggiore entrata di € 174.699,26 per la realizzazione di un progetto formativo.

Il Relatore rappresenta di seguito, in ragione della natura del finanziamento e della provenienza, schemi relativi allo stanziamento del cap. 206 del Centro Nazionale Trapianti per l'anno 2013:

**CAP. 206/141 "Funzionamento del Centro Nazionale Trapianti"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 3443 – MIN. SAL | L. 91 art. 8 del 01/04/99 | **433.824,00** | 2.553.824,00 |
| | L. 138 del 26/05/2004 | **2.120.000,00** | |
| Taglio da SPENDING REVIEW | L. 135/2012 | - **750.645,49** | - 750.645,49 |
| Quota riassegnata bil. Prev. 2013 | *da avanzo* | | 531.438,43 |
| Quota riassegnata Cons. 2012 | *da avanzo* | | 290.334,90 |
| **TOTALI** | | **1.803.178,51** | 2.624.951,84 |

**CAP. 206/142 "Funzionamento del Centro Naz. Trapianti L. 166/99"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| M. E. F. | Legge n. 166/2009 art. 8bis | **2.000.000,00** | 2.000.000,00 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2013 | *da avanzo* | | 2.657.705,38 |
| Quota riassegnata Cons. 2012 | *da avanzo* | | 46.332,00 |
| **TOTALI** | | **2.000.000,00** | 4.704.037,38 |

Nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto, effettuato sul cap. 3443 del proprio stato di previsione della spesa, risulta compreso, come già ricordato, lo stanziamento per il finanziamento del Centro Nazionale Sangue previsto ai sensi della L. n. 219 del 2005. Lo stesso, pari ad € 2.500.000,00, risulta appostato per l'importo di € 1.765.093,27 - in ragione della riduzione applicata ai sensi della L. 135/2012 - sul cap. 238 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue" del bilancio dell'Ente.

Il Relatore rappresenta di seguito, in ragione della natura del finanziamento e della provenienza, lo schema relativo allo stanziamento del cap. 238 del Centro Nazionale Sangue per l'anno 2013:

**CAP. 238/143 "Funzionamento del Centro Nazionale Sangue"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 3443 – MIN. SAL | L. 219 del 21/10//2005 | **2.500.000,00** | 1.765.093,27 |
| SPENDING REVIEW | L. 135/2012 | - **734.906,73** | -734.906,73 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2013 | *da avanzo* | - | 2.358.602,85 |
| Quota riassegnata Cons. 2012 | *da avanzo* | - | 269.278,18 |
| **TOTALI** | | **1.765.093,27** | 4.392.974,30 |

Degli stanziamenti sopra indicati, alla chiusura dell'esercizio finanziario 2013, risultano accertati e riscossi sui capp. 201, 206 e 238 rispettivamente gli importi di seguito indicati: € 99.527.018,22, € 3.977.877,77 ed € 1.766.630,72.

* * * *

L'entrata dell'istituto è caratterizzata, altresì, dall'ulteriore importo di € 159.898,96, accertato sul cap. 220 denominato "Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita ...." (istituito con legge del 19 febbraio 2004, n. 40) e dall'importo di € 513.988,00, accertato sul cap. 243, quale finanziamento per il funzionamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche previsto dalla legge del 6 aprile 2007, n.46.

* * * *

Tra le altre voci di entrata è ricompresa, inoltre, la somma per i servizi a pagamento resi a terzi dall'Istituto, per un accertamento complessivo corrispondente ad € 3.047.232,92 (cap. 210) di

cui riscosso l'importo di € 2.868.852,27. Tali importi costituiscono una significativa risorsa del bilancio dell'Ente in quanto realizzano una posta attiva non vincolata, quindi, utilizzabile per incrementare ulteriormente il finanziamento statale.

* * * *

Sono stati, inoltre, accertati gli importi di seguito indicati sui pertinenti capitoli di entrata di parte corrente:

- € 45.820,66 sul capitolo 212 - "Proventi derivanti da brevetti per invenzione industriali modelli di utilità e cessioni di Know How";
- € 529.040,62 sul capitolo 215 - "Altri eventuali proventi ed entrate diverse";
- € 98.930,00 sul capitolo 225 - "Entrate derivanti dalle attività connesse alle procedure EMEA e EDQM";
- € 381.280,48 sul capitolo 231 - "Entrate per IVA".

* * *

Per quanto riguarda l'analisi dell'entrata del Titolo II, in conto capitale, lo stesso è alimentato dalle risorse derivanti da più fonti quali quelle della UE, del MIUR, del Ministero Affari Esteri e del Ministero della Salute.

In quest'ultima voce vanno compresi non soltanto i fondi c.d. dell'1% della ricerca corrente e della "finalizzata", ma anche quelle derivanti da compiti e progetti speciali affidati all'Istituto.Tutta l'attività progettuale si sviluppa in sostanziale aderenza alle finalità istituzionali che l'ISS persegue; le relative risorse pur in fase di contrazione sono state ragionevolmente considerate aggiuntive a quelle strutturali.

Nell'ambito delle entrate di competenza sono stati accertati in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2013, i seguenti importi:

- € 10.000.000,00 - fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca corrente sul Capitolo 233 "Entrate corrispondenti alla ricerca corrente 1% F.S.N";
- € 24.913.532,08 - importo accertato sul Capitolo 216 a fronte di contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali;.

- € 9.450.175,11 - importo accertato sul Capitolo 230 a fronte di entrate derivanti da accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività;
- € 1.875.869,81 - fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca finalizzata 1%; tale importo è stato accertato sul Capitolo 202
- € 2.000.000,00 – fondo trasferimento dal Ministero della Salute per finanziare l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie; tale importo è stato accertato sul Capitolo 244.

Il Relatore rappresenta di seguito la consistenza dell'accertato e dell'impegnato di competenza del Titolo II nel corso dell'esercizio finanziario 2013:

| Titolo II | Accertato di competenza | Impegnato competenza | Differenza |
|---|---|---|---|
| | **48.658.848,90** | **44.477.067,11** | **4.181.781,79** |

Il Relatore evidenzia, inoltre, altri importi riscossi in entrata, in conto capitale, quale gestione dei residui attivi, sui capitoli di seguito indicati:

- € 824.207,38 - importo riscosso dal Ministero della Salute relativo alla ricerca finalizzata 1% FSN (cap. 202);
- € 14.370.094,26 - importo riscosso a fronte di contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti i compiti istituzionali (cap. 216);
- € 5.177.969,27 – importo riscosso a fronte di entrate di contributi derivanti da accordi di collaborazione con il Min. Sal. per lo svolgimento di specifiche attività (cap. 230).

Rappresentazione delle Spese di competenza

Il Relatore fa presente che, nell'anno 2013, escluse le partite di giro pari ad € 160.675.448,04, il totale delle somme impegnate risulta pari ad € 163.381.159,58, il totale delle somme pagate ammonta ad € 136.150.837,60, come di seguito rappresentato:

***SPESE - Anno finanziario 2013***

| | ***Impegnato*** | ***Pagato*** |
|---|---|---|
| ***SPESE CORRENTI*** | *118.904.092,40* | *111.639.933,56* |
| ***SPESE IN CONTO CAPITALE*** | *44.477.067,18* | *24.510.904,04* |
| ***Totale*** | ***163.381.159,58*** | ***136.150.837,60*** |

Nell'ambito delle spese correnti, il Relatore evidenzia come, anche per il 2013 l'Istituto ha predisposto interventi finalizzati alla razionalizzazione ed al contenimento della spesa, così come previsto dalla normativa di riferimento. A tal proposito si evidenzia che la spesa sostenuta per relazioni pubbliche, convegni, mostre e pubblicità, per spese di rappresentanza (cap. 134) e spese per acquisto ed il noleggio di autovetture (cap. 165) non ha superato i limiti di spesa imposti dalla normativa in parola.

Il Relatore fa, inoltre, presente che, secondo quanto disposto dal decreto legge 4 luglio 2006, n.233, convertito in legge 4 agosto 2006, n. 248 (legge Bersani e successiva Legge del 6 agosto 2008 n.133) sulla spesa sostenuta per organi quali Comitato Etico, Commissione Farmacopea Ufficiale, Commissione valutazione Farmaci di fase I e Servizio di valutazione e controllo strategico è stata operata una riduzione del 30% rispetto alla spesa sostenuta nell'anno 2005. La spesa per gli organi collegiali, inoltre, è stata ulteriormente ridotto ai sensi di quanto disposto dall'art. 6 del decreto legge 31.5.2010, n. 78, convertito con L. 30.7.2010, n. 122 (che ha previsto la riduzione, nella misura del 10%, dei compensi e gettoni corrisposti agli organi di indirizzo, direzione e controllo e la limitazione ad un gettone pari ad € 30,00 per le riunioni degli altri organi ed organismi).

Nell'ambito delle spese di competenza impegnate in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2013, il Relatore segnala gli importi di seguito indicati:

- € 496.917,67 – per lo svolgimento del progetto oncotecnologico (L. 20 giugno 2003 – n. 141), cap. 501;
- € 8.549.471,69 – per la ricerca corrente, finanziata dal Ministero della Salute. "Spese per l'attività di ricerca corrente 1% F.S.N e per la ricerca intramuraria", sul cap. 524;

- € 20.476.251,34 – per progetti derivanti da contributi per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali sul cap. 508;
- € 332.209,62 – per accordi di collaborazione scientifica ITALIA-USA, cap. 512;
- € 8.424.748,51 - a fronte di accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività sul cap. 521;
- € 1.740.544,18 – per finanziare la ricerca finalizzata 1%, finanziata dal Ministero della Salute, sul cap. 502;
- € 59.872,97 - a fronte di progetti per l'Alleanza contro il Cancro sul cap. 535;
- € 1.113.908,36 - per finanziare l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie sul capitolo 544.

Sono stati, altresì, pagati in conto capitale, nell'ambito della gestione dei residui passivi, i seguenti importi:

- € 1.426.522,71 – progetto Oncotecnologico, sul cap. 501;
- € 1.677.165,70 - ricerca finalizzata 1% FSN, sul cap. 502;
- € 769.717,36 – bando del progetto nazionale AIDS, cap. 506;
- € 8.657.185,21 - contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti i compiti istituzionali, sul cap. 508;
- € 1.710.749,81 – accordi di collaborazione ITALIA-USA, sul cap. 512;
- € 5.952.565,90 – accordi di collaborazione con il Min. Sal. per lo svolgimento di specifiche attività, sul cap. 521;
- € 3.414.635,70 – attività di ricerca finanziata dall'1% FSN e ricerca intramuraria, cap. 524;
- € 94.406,91 - progetti di ricerca su neoplasie, patologie cardiovascolari, cap. 530;
- € 107.313,72 – progetti di ricerca scientifica cellule staminali, cap. 531
- € 312.622,86 – acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie sul capitolo 544.

* * *

Il Relatore rappresenta di seguito l'andamento delle spese correnti, raffrontando gli impegni assunti nel Titolo I, nel corso dell'anno 2013 per il funzionamento, per il personale a tempo indeterminato e determinato, con precedenti esercizi finanziari:

**Andamento spese correnti (importo impegnato)- Confronto Esercizi Finanziari 2010 - 2013**

| E.F. | Funzionamento | scost. % | Personale T. Indet. | scost. % | *Personale T. Det* | scost. % | Totale personale | scost. % | Totale titolo I* | scost. % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2010 | 11.982.366,16 | 0% | 102.364.317,48 | 0% | 7.006.761,80 | 0% | 109.371.079,28 | 0% | 121.353.445,44 | 0% |
| 2011 | 16.005.860,67 | 34% | 99.846.869,23 | -2% | 7.386.110,72 | 5% | 107.232.979,95 | -2% | 123.238.840,62 | 2% |
| 2012 | 12.112.540,29 | 1% | 94.818.112,82 | -7% | 6.811.139,99 | -3% | 101.629.252,81 | -7% | 113.741.793,10 | -6% |
| 2013 | 10.965.133,23 | -8% | 93.673.010,75 | -8% | 6.640.378,86 | -5% | 100.283.279,94 | 8% | 111.248.413,17 | -8% |

*Esclusi Centri Nazionali

* * *

Come considerazione finale nell'evidenziare che nel 2013 la dotazione strutturale dell'Ente non è sempre stata commisurata alle richieste di fabbisogno, va notato, tuttavia, come nell'anno in questione si è ridotto il "disavanzo di competenza" del bilancio dell'Istituto che ad oggi ammonta ad € 2.759.811,28, continuando così il trend positivo già iniziato nel 2012.

**IL CONSIGLIO**

Udito il Relatore;

Acquisito il parere favorevole espresso dal Direttore Generale;

Preso atto del parere favorevole espresso dal Collegio dei Revisori;

Dopo ampia ed approfondita discussione;

**APPROVA**

Il Rendiconto Generale anno finanziario 2013 così composto:

- Gestione finanziaria 2013

  Conto consuntivo del bilancio, con annessa situazione amministrativa e determinazione dell'avanzo: gli incassi e i pagamenti fatti nell'anno sia in conto competenza sia in

conto residui; il saldo alla chiusura dell'esercizio; i residui attivi sia degli esercizi precedenti sia dell'esercizio di competenza; decreti di disimpegno residui passivi per i quali non sussiste più l'obbligo di pagamento; decreti di disaccertamento residui attivi per i quali non sussiste più l'obbligo di incasso; tabelle di equiparazione SIOPE.

- Bilancio di esercizio 2013:
  Conto economico;
  Stato patrimoniale;
  Conto economico dell'attività commerciale
  Nota integrativa

secondo le modalità rappresentate nelle tabelle e nei progetti allegati che costituiscono parte integrante della presente deliberazione.

Letto, confermato e sottoscritto

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE

P.C.C.
*Il Segretario*

PAGINA BIANCA

# RELAZIONE DEL COLLEGIO DEI REVISORI

# *Istituto Superiore di Sanità*

**Verbale n. 209**

Nel giorno 29 aprile 2014, presso l'Istituto Superiore di Sanità, sito in Roma, Viale Regina Elena n. 299, si è riunito il Collegio dei Revisori dei Conti:

Risultano presenti:

dott. Emanuele Carabotta, Presidente

dott.ssa Angela Salvini, componente;

dott. Stefano Mendicino, componente.

Assiste:

dott. Francesco Barnato Direttore dell'Ufficio I - Contabilità, bilancio e servizi a terzi, la D.ssa Paola Ricci e la Sig.ra Roberta Murru con funzioni di segretaria.

Il Collegio prosegue l'esame della documentazione relativa al riaccertamento dei residui e del rendiconto generale.

Sul riaccertamento dei residui, il Collegio ritiene opportuno, ai fini di una compiuta valutazione, un supplemento di istruttoria. Pertanto, aggiorna la seduta al 5 maggio 2014, alle ore 11.30.

1. **Riaccertamento dei residui attivi e passivi al 31/12/2012**

Con nota prot. n. 13417 del 16 aprile 2014 è stata trasmessa dal Direttore Generale la situazione dei residui provenienti dagli esercizi anteriori all'esercizio di competenza dell'anno 2013, predisposta ai sensi dell'articolo 41, commi 5 e 6, del Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile. Detta situazione riporta, distintamente per esercizio di provenienza e per capitolo, la consistenza dei residui al 1° gennaio 2013, l'ammontare degli stessi riscossi e pagati nel corso dell'anno, dopo aver eliminato le partite debitorie e creditorie perché non più dovute e/o realizzabili, nonché quelli che restano da riscuotere e da pagare e dopo che siano stati esperiti tutti gli atti per ottenere la riscossione a meno che il costo dell'esperimento superi l'importo da recuperare (articolo 40, DPR n. 97/2003).

Mod. 2104 - ISS

Il citato Regolamento richiede, in modo espresso, attesa la rilevanza giuridica della eliminazione di partite debitorie e creditorie, che le variazioni accrescitive o diminutive delle stesse formino oggetto, previo parere del Collegio dei Revisori, di apposita deliberazione del Consiglio di Amministrazione, così da poter essere rilevate nel rendiconto generale (articolo 41, comma 7).

La documentazione rassegnata al Collegio, per il prescritto parere, dà conto della radiazione dalle scritture contabili delle partite debitorie e creditorie, con l'indicazione dei debitori e dei creditori e delle ragioni sottostanti la radiazione.

I residui attivi, all'inizio dell'esercizio, erano pari a € 60.260.587,62; detti residui risultano riscossi per € 23.496.632,88, mentre restano da riscuotere € 29.657.134,35 dei quali € 27.370.753,63, pari al 92,29%, si riferiscono ai finanziamenti della ricerca.

Viene proposta una variazione diminutiva per € 7.106.820,39 per effetto dell'eliminazione di partite creditorie conseguente all'attività di ricognizione effettuata.

I residui passivi, all'inizio dell'esercizio, erano pari a € 82.504.170,81 per effetto dei pagamenti per € 39.177.035,02 e della eliminazione di partite debitorie per € 15.052.386,85 - conseguenti ad impegni per i quali l'ente ha riscontrato l'assenza dei presupposti che ne avrebbero dovuto determinare il pagamento e/o a fatti specifici legati al normale corso delle attività tecniche ed amministrative che hanno portato in corso d'esercizio al venir meno del presupposto che aveva determinato l'assunzione dell'impegno - presentano una consistenza, al 31 dicembre 2013, di € 28.274.748,94.

Conclusivamente, la consistenza finale dei residui attivi corrisponde all' 83,88% di quella iniziale, mentre la consistenza finale dei residui passivi è pari al 72,60% di quella iniziale.

Riepilogativamente, le variazioni apportate ai residui attivi e passivi si riflettono sul risultato di amministrazione come segue:

| | |
|---|---|
| positivamente: | |
| variazioni aumentative nei residui attivi | - |
| variazioni diminuite nei residui passivi | € 15.052.386,85 |
| totale incrementi | € 15.052.386,85 |

| | | |
|---|---|---|
| negativamente | | |
| variazioni aumentative nei residui passivi | | - |
| variazioni diminutive nei residui attivi | € | 7.106.820,39 |
| totale decrementi | € | 7.106.820,39 |

La differenza tra incrementi e decrementi, pari a € 7.945.566,46, rappresenta il miglioramento del risultato di amministrazione.

2. Rendiconto generale anno 2013.

Il Collegio prende in esame, per gli adempimenti di propria competenza previsti dall'articolo 39, comma 3 del citato Regolamento, il rendiconto generale per l'esercizio 2013, trasmesso dal Direttore Generale con nota prot. n. 13417 del 16 aprile 2014.

Il rendiconto, predisposto ai sensi degli artt. 38 e seguenti del D.P.R. 97/2003 e degli artt. 33 e seguenti del D.P. del 24 gennaio 2003, è costituito da:

- il conto del bilancio;
- il conto economico;
- lo stato patrimoniale;
- la nota integrativa.

Al rendiconto generale sono allegati:

- la situazione amministrativa;
- la relazione sulla gestione;
- la situazione dei residui attivi e passivi (art. 40 DPR 97).

Risultano, altresì, allegati i prospetti delle Entrate e delle Uscite dei dati SIOPE di cui all'art. 2, comma 1 del Decreto del MEF del 23/12/2009.

RENDICONTO FINANZIARIO

2.1. Gestione di competenza

La gestione di competenza 2013 - con riferimento alle fasi della previsione iniziale, delle variazioni apportate alla stessa e dell'esecuzione - e la gestione di cassa realizzata per lo stesso esercizio, sono in sintesi esposte, per i principali aggregati di entrata e di spesa e per il saldo di bilancio, nel seguente prospetto nel quale si pongono altresì in evidenza le consistenze dei nuovi residui attivi e passivi formatisi al termine dell'esercizio 2013.

**Rendiconto finanziario dell'anno 2013. Quadro di sintesi delle gestioni di competenza e di cassa (in migliaia di euro)**

| | Previsioni Iniziali di *competenza* | Variazioni *nette* | Previsioni definitive di *competenza* | Accertamenti e Impegni | Eccedenze ed Economie | Gestione di cassa | | | Residui di nuova Formazione |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | c/competenza | c/residui | in complesso | |
| | 1 | 2 | 3=1+2 | 4 | 5=4-3 | 6 | 7 | 8=6+7 | 9=4-6 |
| **ENTRATE** | | | | | | | | | |
| **Titolo I Entrate correnti** | **114.686,74** | **-6,51** | **114.680,23** | **111.962,50** | **-2.717,73** | **109.200,98** | **1.418,14** | **110.619,12** | **2.761,52** |
| di cui | | | | | | | | | |
| Trasferimenti da parte dello Stato | 105.766,74 | -6,51 | 105.760,23 | 105.945,41 | 185,18 | 103.930,91 | 9,92 | 103.940,83 | 2.014,50 |
| Altre entrate | 8.920,00 | 0,00 | 8.920,00 | 6.017,09 | -2.902,91 | 5.270,07 | 1.408,22 | 6.678,29 | 747,02 |
| **Titolo II Entrate in c/capit.** | **91.532,36** | **3.500,00** | **95.032,36** | **48.658,85** | **-46.373,52** | **30.535,46** | **22.078,49** | **52.613,95** | **18.123,39** |
| di cui | | | | | | | | | |
| *Per ricerca* | 78.047,28 | 3.500,00 | 81.547,28 | 48.249,16 | -33.298,13 | 30.372,27 | 22.078,49 | 52.450,76 | 17.876,89 |
| Altre entrate II | 13.485,08 | 0,00 | 13.485,08 | 409,69 | -13.075,39 | 163,18 | 0 | 163,18 | 246,51 |
| **Titolo IV Partite di giro** | **156.700,00** | **11.000,00** | **167.700,00** | **160.675,45** | **-7.024,55** | **160.675,45** | **-** | **160.675,45** | **-** |
| di cui | | | | | | | | | |
| Regolarizzazione incassi IGEPA-BDM | 120.000,00 | 11.000,00 | 131.000,00 | 129.515,00 | -1.485,00 | 129.515,00 | 0 | 129.515,00 | 0,00 |
| Altre partite di giro | 36.700,00 | 0,00 | 36.700,00 | 31.160,45 | -5.539,55 | 31.160,45 | 0 | 31.160,45 | 0,00 |
| **A - Totale Entrate** | **362.919,10** | **14.493,49** | **377.412,60** | **321.296,80** | **-56.115,80** | **300.411,88** | **23.496,63** | **323.908,52** | **20.884,91** |
| **SPESE** | | | | | | | | | |
| **Titolo I Spese correnti** | **122.170,15** | **5.000,01** | **127.170,15** | **118.904,09** | **-8.266,06** | **111.639,93** | **9.212,79** | **120.852,72** | **7.264,16** |
| di cui | | | | | | | | | |
| Gestione risorse umane - Personale | 71.024,64 | 3.060,64 | 74.085,28 | 72.840,48 | -1.244,80 | 72.284,12 | 818,46 | 73.102,58 | 556,36 |
| Oneri previdenziali ed assistenziali a carico dell'Ente | 20.314,70 | 320,12 | 20.634,82 | 20.632,25 | -2,56 | 18.356,05 | 3.010,35 | 21.366,41 | 2.276,20 |
| Per l'acquisto di beni di consumo e servizi | 7.609,92 | 1.050,78 | 8.660,70 | 8.451,51 | -209,19 | 7.733,61 | 1.401,51 | 9.135,12 | 717,91 |
| Prestazioni *istituzionali* | 3.767,99 | -111,11 | 3.656,89 | 3.356,22 | -300,67 | 2.359,31 | 1.206,29 | 3.565,60 | 996,91 |
| Centro Nazionale Trapianti, Sangue e Sostanze chimiche | 12.830,51 | 767,14 | 13.597,65 | 7.489,71 | -6.107,94 | 5.584,22 | 1.963,33 | 7.547,55 | 1.905,49 |
| Oneri tributari | 6.422,38 | 112,44 | 6.534,82 | 6.133,92 | -400,90 | 5.322,63 | 812,83 | 6.135,46 | 811,28 |
| Oneri finanziari | 200,00 | -200,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,00 |
| **Titolo II Spese in c/capit.** | **106.305,06** | **3.668,08** | **109.973,14** | **44.477,07** | **-65.496,07** | **24.510,90** | **25.493,08** | **50.003,99** | **19.966,16** |
| Investimenti in ricerca | 91.851,00 | 3.668,08 | 95.519,09 | 43.272,38 | -52.246,71 | 23.791,10 | 25.421,68 | 49.212,78 | 19.481,28 |
| Altre | 14.454,06 | 0,00 | 14.454,06 | 1.204,69 | -13.249,37 | 719,81 | 71,40 | 791,21 | 484,88 |
| **Titolo IV Partite di giro** | **156.700,00** | **11.000,00** | **167.700,00** | **160.675,45** | **-7.024,55** | **156.342,63** | **4.471,17** | **160.813,79** | **4.332,82** |
| di cui: | | | | | | | | | |
| Regolarizzazioni pagamenti IGEPA_BDM | 120.000,00 | 11.000,00 | 131.000,00 | 129.515,00 | -1.485,00 | 129.515,00 | 0,00 | 129.515,00 | 0,00 |
| Altre partite di giro | 36.700,00 | 0,00 | 36.700,00 | 31.160,45 | -5.539,55 | 26.827,63 | 4.471,17 | 31.298,79 | 4.332,82 |
| **B - Totale Spese** | **385.175,21** | **19.668,09** | **404.843,29** | **324.056,61** | **-80.786,69** | **292.493,46** | **39.177,04** | **331.670,50** | **31.563,14** |
| **C - Saldo di bilancio (A-B)** | **-22.256,10** | **-5.174,59** | **-27.430,70** | **-2.759,81** | **24.670,89** | **7.918,42** | **-15.680,40** | **-7.761,98** | **-10.678,23** |

Il Collegio, esaminato l'elaborato contabile concernente il rendiconto finanziario per l'esercizio 2013, dà atto che le poste iniziali delle previsioni, ammontanti a complessive € 362.919.102,66 per le entrate, pareggiano con quelle delle uscite a seguito dell'utilizzo dell'importo di € 22.256.104,98 quale quota parte dell'avanzo di amministrazione accertato al 31 dicembre 2012.

Nel corso dell'esercizio 2013, per effetto delle variazioni di bilancio, adottate con apposite delibere del Consiglio di Amministrazione, sia sul fronte delle entrate che delle uscite, la previsione iniziale della dotazione complessiva di bilancio ha subito modificazioni, pervenendo alla previsione definitiva di € 404.843.294,08, di cui € 167.700.000,00 relative al Titolo IV – "Partite di giro", connesse in gran parte alla regolarizzazione dei rapporti tra Banca Marche (Istituto Cassiere) e IGEPA.

Per quanto attiene le entrate, rispetto ad una previsione definitiva di € 377.412.596,66, gli accertamenti sono stati di € 321.296.796,27 e le riscossioni di € 300.411.883,22.

Sul versante delle uscite si rileva che, rispetto alla previsione definitiva di € 404.843.294,08, gli impegni sono stati pari ad € 324.056.607,55 e i pagamenti pari ad € 292.493.463,85.

Relativamente alle partite di giro, si dà atto che le entrate accertate, pari ad € 160.675.448,04, pareggiano con le uscite impegnate.

In ordine alla gestione di competenza, tenuto conto delle entrate accertate e delle uscite impegnate, si evidenzia un disavanzo di competenza di € 2.759.811,28 così determinato:

| | |
|---|---|
| ENTRATE ACCERTATE | € 321.296.796,27 |
| USCITE IMPEGNATE | € 324.056.607,55 |
| DISAVANZO DI COMPETENZA | € -2.759.811,28 |

2.1.1 ESAME DELLE ENTRATE

Nell'anno 2013, il totale delle entrate accertate risulta pari ad € 321.296.796,27, riscosse per € 300.411.883,22, così come di seguito dettagliato:

| | *Accertamenti* | *Riscossioni* |
|---|---|---|
| *ENTRATE CORRENTI* | *111.962.499,33* | *109.200.980,16* |
| *ENTRATE IN CONTO CAPITALE* | *48.658.848,90* | *30.535.455,02* |
| *PARTITE DI GIRO* | *160.675.448,04* | *160.675.448,04* |
| *Totale* | *321.296.796,27* | *300.411.883,22* |

Nell'ambito delle entrate correnti si rappresenta, in particolare, che l'importo di € 103.095.290,00, trasferito dal Ministero della Salute a titolo di finanziamento delle spese di funzionamento e di quelle di natura obbligatoria, risulta comprensivo degli importi relativi al finanziamento del Centro Nazionale Trapianti e del Centro Nazionale Sangue per l'importo di € 2.553.824,00 e di € 2.500.000,00.

In applicazione della L. 135/2012, è stata disposta una riduzione complessiva di euro 5.214.107,00 sullo stanziamento del capitolo 3443 del Ministero della Salute relativo al finanziamento delle spese di funzionamento obbligatorio dell'Istituto, che si è riflessa conseguentemente sugli importi spettanti al Centro Nazionale Trapianti e al Centro Nazionale Sangue le cui dotazioni finanziarie si consolidano rispettivamente in € 1.803.178,51 e in € 1.765.093,27.

L'importo trasferito dal Ministero della Salute è stato contabilizzato in bilancio come di seguito indicato.

E' stato accertato e riscosso nel corso dell'anno sul cap. 201 "Somme versate dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Ente" l'importo di € 99.527.018,22, pari al trasferimento disposto dal Ministero della Salute tenuto del conto del finanziamento del Centro Nazionale Trapianti, corrispondente ad € 1.803.178,51 e del Centro Nazionale Sangue € 1.765.093,27, iscritti rispettivamente sugli appositi capitoli 206 e 238, come di seguito rappresentato:

| ASSEGNAZIONI DEL TRASFERIMENTO DA PARTE DELLO STATO SUL BILANCIO ISS | | | |
|---|---|---|---|
| | CAP. 3443 | CAP. 3444 | TOTALE |
| CAP. 201 | 8.808.728,22 | 90.718.290,00 | 99.527.018,22 |
| CAP. 206 | 1.803.178,51 | | 1.803.178,51 |
| CAP. 238 | 1.765.093,27 | | 1.765.093,27 |
| TOT.TRASFER.MIN. SAL. | 12.377.000,00 | 90.718.290,00 | 103.095.290,00 |

Sullo stanziamento del cap. 206 "Entrate per il funzionamento del CNT e della Consulta tecnica permanente per i trapianti", è stato iscritto, previa riduzione di cui sopra, l'importo di € 3.977.877,77; lo stesso corrisponde a quanto normativamente previsto per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti, costituito da € 433.824,00 (in conformità di quanto previsto dalla legge 1/4/99, n. 91 articolo 8) e da € 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). Sullo stesso capitolo di entrata è stato

iscritto, altresì, l'ulteriore importo di € 2.000.000,00, in conformità con quanto indicato all'art. 8bis L. n. 166/2010 di conversione del D.L. n. 135/2010. A tali importi si aggiunge una maggiore entrata di € 174.699,26 per la realizzazione di un progetto formativo.

Si rappresenta di seguito, schematicamente, la dotazione complessiva dei capp. 206/141 relativa al Centro Nazionale Trapianti.

| CAP. 206/141 "FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI" | | | |
|---|---|---|---|
| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | *SPESA* |
| CAP. 3443 - MIN. SAL | Legge 1/4/99, n. 91 articolo 8 | 433.824,00 | 2.553.824,00 |
| | Legge n. 138 del 26/05/2004 | 2.120.000,00 | |
| SPENDING REVIEW | | -750.645,49 | -750.645,49 |
| Quota riassegnata bil. Prev. 2013 | | | 531.438,43 |
| Quota riassegnata Cons. 2012 | | | 290.334,90 |
| TOTALI | | *1.803.178,51* | **2.624.951,84** |

| CAP. 206/142 "FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI" | | | |
|---|---|---|---|
| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | *SPESA* |
| M. E. F. | Legge n. 166/2010 art. 8bis | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 |
| ALTRE ENTRATE | | | |
| SPENDING REVIEW | | | |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2013 | | | 2.657.705,38 |
| Quota riassegnata Cons. 2012 | | | 46.332,00 |
| TOTALI | | *2.000.000,00* | **4.704.037,38** |

Nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto, effettuato sul cap. 3443 del proprio stato di previsione della spesa, risulta compreso, come già ricordato, lo stanziamento per il finanziamento del Centro Nazionale Sangue previsto ai sensi della L. n. 219 del 2005. Lo stesso, pari ad € 2.500.000,00, risulta appostato per l'importo di € 1.765.093,27 - in

ragione della riduzione più volte ricordata del trasferimento disposto dalla normativa già citata - sul cap. 238 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue" del bilancio dell'Ente.

Si rappresenta di seguito, schematicamente, la dotazione complessiva dei capp. 238/143 relativa al Centro Nazionale Sangue.

| CAP. 238/143 "FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE" | | | |
|---|---|---|---|
| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | *SPESA* |
| CAP. 3443 - MIN. SAL | legge del 21 ottobre 2005 n. 219 | 2.500.000,00 | 1.765.093,27 |
| SPENDING REVIEW | | -734.906,73 | -734.906,73 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2013 | | | 2.358.602,85 |
| Quota riassegnata *Cons.* 2012 | | | 269.278,18 |
| TOTALI | | ***1.765.093,27*** | **4.392.974,30** |

Si evidenzia, altresì, l'ulteriore importo di € 159.898,96 accertato sul cap. 220, per il "Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita ...." istituito con legge del 19 febbraio 2004, n. 40 e l'importo di € 513.988,00, accertato sul cap. 243, quale finanziamento per il funzionamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche previsto dalla legge del 6 aprile 2007, n. 46.

Tra le altre voci di entrata si evidenzia, in particolare, la somma per i servizi a pagamento resi a terzi dall'Istituto, per un accertamento complessivo corrispondente ad € 3.047.232,92 (cap. 210) di cui riscosso l'importo di € 2.868.852,27.

Nell'ambito delle entrate di competenza accertate, in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2013 si segnalano i principali importi di seguito indicati:

- € 10.000.000,00 - fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca corrente sul capitolo 233;
- € 1.875.869,81- fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca finalizzata 1%; tale importo è stato accertato sul Capitolo 202;

- € 24.913.532,08 - importo accertato a fronte di contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali; tale importo è stato accertato sul Capitolo 216.
- € 9.450.175,11 - importo accertato a fronte di entrate derivanti da accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività; tale importo è stato accertato sul Capitolo 230;
- € 2.000.000,00 - importo accertato a fronte di entrate derivanti dal trasferimento dal Ministero della Salute per finanziare l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie; tale importo è stato accertato sul Capitolo 244.

2.1.2. ESAME DELLE USCITE

Nell'anno 2013, il totale delle spese impegnate risulta pari ad € 324.056.607,55, pagate per € 292.493.463,85, così come di seguito dettagliato:

***SPESE - Anno finanziario 2013***

| | *Impegni* | *Pagamenti* |
|---|---|---|
| *SPESE CORRENTI* | *118.904.092,40* | *111.639.933,56* |
| *SPESE IN CONTO CAPITALE* | *44.477.067,11* | *24.510.904,04* |
| *PARTITE DI GIRO* | *160.675.448,04* | *156.342.626,25* |
| *Totale* | *324.056.607,55* | *292.493.463,85* |

Nell'ambito delle spese correnti, si rileva preliminarmente che le spese sostenute per relazioni pubbliche, convegni, mostre e pubblicità, per spese di rappresentanza, spese per l'acquisto di mobili ed arredi, spese sostenute per collaborazioni e consulenze, spese per sponsorizzazioni, spese per missioni, spese per la formazione e spese per l' acquisto ed il noleggio di autovetture, nonché per gli organi collegiali, risultano contenute nei limiti previsti dalla normativa vigente.

Nell'ambito delle spese di competenza impegnate in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2013, si segnalano i principali importi di seguito indicati:

- € 20.476.251,34 - importo impegnato per progetti derivanti da contributi per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali sul cap. 508;
- € 8.424.748,51 - importo impegnato a fronte di accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività sul cap. 521;
- € 8.549.471,69 - importo utilizzato per la ricerca corrente, finanziata dal Ministero della Salute, "Spese per l'attività di ricerca corrente 1% F.S.N e per la ricerca intramuraria", sul cap. 524;
- € 1.740.544,18 - importo utilizzato per la ricerca finalizzata, finanziata dal Ministero della Salute, "Spese per l'attività di ricerca finalizzata D.Lgs. 502/92", sul cap. 502;
- € 1.113.908,36 - importo utilizzato per finanziare l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie, finanziata dal Ministero della Salute, sul cap. 544.

2.2 Gestione dei residui

Dal rendiconto finanziario si rileva la seguente situazione finanziaria per quanto attiene la gestione dei residui attivi e passivi.

I residui attivi, al termine dell'esercizio 2013, ammontano ad € 50.542.047,40 (con un decremento del 19,22% rispetto al 2012). Tale importo è la risultante della seguente movimentazione finanziaria:

| | |
|---|---|
| Consistenza iniziale all' 1.1.2013 | 60.260.587,62 |
| Riaccertamenti in aumento | - |
| Riaccertamenti in diminuzione | 7.106.820,39 |
| Totale residui esercizi ante 2013 | 53.153.767,20 |
| Riscossioni | 23.496.632,88 |
| Residui esercizi ante 2013 (al 31.12.2013) | 29.657.134,35 |
| Residui dell'esercizio 2013 | 20.884.913,05 |
| **Consistenza al 31.12.2013** | **50.542.047,40** |

I residui passivi alla chiusura dell'esercizio ammontano ad € 59.837.892,64 (con un decremento del 37,74 % rispetto all'anno precedente), così determinati:

| | |
|---|---|
| Consistenza iniziale all' 1.1.2013 | 82.504.170,81 |
| Riaccertamenti in aumento | - |
| Riaccertamenti in diminuzione | 15.052.386,85 |

| | |
|---|---|
| Totale residui esercizi ante 2013 | 67.451.783,96 |
| Pagamenti | 39.177.035,02 |
| Residui esercizi ante 2013 (al 31.12.2013) | 28.274.748,94 |
| Residui dell'esercizio 2013 | 31.563.143,70 |
| **Consistenza al 31.12.2012** | **59.837.892,64** |

Per i residui attivi è stata verificata l'effettiva consistenza del credito, mentre per quelli passivi, in considerazione della loro ancora rilevante entità, è stata accertata, a campione, l'esistenza dell'impegno di spesa o di fattura in corso di pagamento.

3. CONFRONTO CON LE RISULTANZE DELL'ANNO PRECEDENTE (in migliaia di euro)

Dal confronto delle risultanze dei due esercizi finanziari precedenti con quello in esame emergono i seguenti profili evolutivi, con riferimento agli accertamenti ed agli impegni, al netto delle partite di giro.

Per quanto attiene alle entrate, si registra nell'anno 2013 un decremento complessivo del 2% determinato da minori entrate per contributo ordinario dello Stato evidenziato tra le entrate correnti (-4%) e da trasferimenti in conto capitale (+3%).

| | 2011 | | 2012 | | 2013 | | Variazioni | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DENOMINAZIONE | V.A. | % | V.A. | % | V.A. | % | 2012/2011 | 2013/2012 |
| TITOLO I - ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | |
| TRASFERIMENTI DALLO STATO | 111.325,75 | 69,70% | 109.987,32 | 67,03% | 105.945,41 | 65,96% | -1% | -4% |
| ALTRE ENTRATE | 6.714,96 | 4,02% | 7.078,76 | 4,31% | 6.017,09 | 3,75% | 5% | -15% |
| TOTALE ENTRATE CORRENTI (A) | 118.040,71 | 70,73% | 117.066,09 | 71,34% | 111.962,50 | 69,71% | -1% | -4% |
| TITOLO II - ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | |
| TRASFERIMENTI DALLO STATO | 48.856,36 | 29,27% | 46.814,14 | 28,53% | 48.249,16 | 30,04% | -4% | 3% |
| ALTRE ENTRATE | 0,00 | | 204,68 | 0,12% | 409,69 | 0,26% | | 100% |
| TOTALE ENTRATE CONTO CAPITALE (B) | 48.856,36 | 29,27% | 47.018,81 | 28,66% | 48.658,85 | 30,29% | -4% | 3% |
| TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE (A+B) | 166.897,08 | 100,00% | 164.084,90 | 100,00% | 160.621,36 | 100,00% | -2% | -2% |

Per quanto riguarda le spese, si registra nell'anno 2013 un decremento complessivo del 3% rispetto al 2012 per effetto di minori spese per la parte corrente (2%) e di minori spese in conto capitale (6%).

| | 2011 | | 2012 | | 2013 | | Variazioni | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DENOMINAZIONE | V.A. | % | V.A. | % | V.A. | % | 2012/2011 | 2013/2012 |
| TITOLO I - SPESE CORRENTI | | | | | | | | |
| GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | 77.776,22 | 40,31% | 72.964,41 | 43,32% | 72.840,48 | 44,58% | -6% | 0% |
| ONERI PREVIDENZIALI ASSISTENZIALI A CARICO DELL'ENTE | 22.652,20 | 11,74% | 21.352,67 | 12,68% | 20.632,25 | 12,63% | -6% | -3% |
| SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | 9.813,19 | 5,09% | 9.539,11 | 5,66% | 8.451,51 | 5,17% | -3% | -11% |
| CENTRI NAZIONALI: TRAPIANTI, SANGUE E SOSTANZE CHIMICHE | 6.148,76 | 3,19% | 7.374,08 | 4,38% | 7.489,71 | 4,58% | 20% | 2% |
| PRESTAZIONI ISTITUZIONALI | 6.563,93 | 3,40% | 3.648,43 | 2,17% | 3.356,22 | 2,05% | -44% | -8% |
| ONERI TRIBUTARI | 6.549,85 | 3,39% | 6.431,89 | 3,82% | 6.133,92 | 3,75% | -2% | -5% |
| **TOTALE SPESE CORRENTI (A)** | **129.504,17** | **67,11%** | **121.310,60** | **72,02%** | **118.904,09** | **72,78%** | **-6%** | **-2%** |
| TITOLO II SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | |
| INVESTIMENTI IN RICERCA | 61.923,02 | 32,09% | 46.415,92 | 27,56% | 43.272,38 | 26,49% | -25% | -7% |
| ALTRI INVESTIMENTI | 1.531,95 | 0,79% | 706,44 | 0,42% | 1.204,69 | 0,74% | -54% | 71% |
| **TOTALE SPESE CONTO CAPITALE (B)** | **63.454,96** | **32,89%** | **47.122,36** | **27,98%** | **44.477,07** | **27,22%** | **-26%** | **-6%** |
| **TOTALE GENERALE DELLE SPESE (A+B)** | **192.959,13** | **100,00%** | **168.432,96** | **100,00%** | **163.381,16** | **100,00%** | **-13%** | **-3%** |

## 4. SITUAZIONE AMMINISTRATIVA

Dal documento in oggetto, si desume un avanzo di amministrazione al 31 dicembre 2013 di Euro 32.616.452,62.

A tale risultato si perviene aggiungendo al fondo di cassa a fine esercizio (€ 41.912.297,86) i residui attivi (€ 50.542.047,40) e i residui passivi (€ 59.837.892,64) risultanti alla chiusura dell'esercizio come più dettagliatamente illustrato dal seguente prospetto:

| | | |
|---|---|---|
| Fondo di cassa al 1° gennaio 2013 | | € 49.674.280,63 |
| Riscossioni (in c/competenza e in c/residui) | (+) | € 323.908.516,10 |
| Pagamenti (in c/competenza e in c/residui) | ( - ) | € 331.670.498,87 |
| Fondo di cassa al 31 dicembre 2013 | | € 41.912.297,86 |
| Residui attivi | ( + ) | € 50.542.047,40 |
| Residui passivi | ( - ) | € 59.837.892,64 |
| Avanzo di amministrazione al 31 dicembre 2013 | | € 32.616.452,62* |

* di cui vincolato euro 31.378.891,08

L'avanzo d'amministrazione al 31 dicembre 2013, pari a circa 32,6 milioni di euro - di cui € 19.135.443,15 già utilizzati a copertura del disavanzo di competenza risultante dal bilancio di previsione

per l'esercizio finanziario 2014, approvato dal Consiglio di Amministrazione in data 16 dicembre 2013 - registra un aumento di circa l'15,75% rispetto a quello determinato al termine dell'esercizio 2012.

Con riferimento ai residui attivi e passivi ante 2013, pari rispettivamente ad euro 29.657.134,35 ed euro 28.274.748,94, a seguito di appasita verifica, è emerso che parte dei residui passivi, 11,5 milioni di euro circa, scaturiscono da obbligazioni ascrivibili alle spese per la ricerca, assunte nei confronti di contraenti il soddisfacimento delle quali è contrattualmente subordinato alle definitive operazioni di collaudo da parte degli enti finanziatori (tale importo trova corrispondenza tra i residui attivi relativi al finanziamento della ricerca).

Sono altresì contabilizzati circa 11.3 milioni di euro, a titolo di overhead (quota di rimborso delle spese generali a carico dei progetti di ricerca), strettamente correlati ai corrispondenti residui attivi.

E' emerso, inoltre, che dell'ammontare dei residui attivi al 31/12/2013, oltre 45 milioni di euro, derivano da entrate accertate nei confronti di amministrazioni pubbliche, di cui circa 32,4 milioni costituite da Ministeri.

Si rappresenta di seguito l'evoluzione dell'avanzo di amministrazione degli ultimi tre esercizi finanziari:

STRUTTURA DELL'AVANZO DI AMMINISTRAZIONE

| | 2011 | 2012 | 2013 |
|---|---|---|---|
| Fondo di cassa al 31.12 (A) | 66.646.950,16 | 49.674.280,63 | 41.912.297,86 |
| Residui attivi al 31.12 (B) | 58.911.398,16 | 60.260.587,62 | 50.542.047,40 |
| Residui passivi al 31.12 (C) | 98.539.421,87 | 82.504.170,83 | 59.837.892,64 |
| Avanzo amm. D=(A+B-C) | 27.018.926,45 | 27.430.697,42 | 32.616.452,62 |

## 5. GESTIONE DELLA CASSA

Dai dati relativi alla gestione di cassa per l'anno 2013, il Collegio dà atto della seguente situazione:

| | | |
|---|---|---|
| Consistenza di cassa all'inizio dell'esercizio | | € 49.674.280,63 |
| Riscossioni in c/competenza | € 300.411.883,22 | |
| Riscossioni in c/residui | € 23.496.632,88 | |
| | | € 323.908.516,10 |

| | | |
|---|---|---|
| Pagamenti in c/competenza | € 292.493.463,85 | |
| Pagamenti in c/residui | € 39.177.035,02 | |
| | | € 331.670.498,87 |
| Consistenza della cassa alla fine dell'esercizio | | € 41.912.297,86 |

Tale disponibilità di cassa coincide con la situazione contabile comunicata dall'Istituto Cassiere (Banca delle Marche) e dalla Tesoreria Provinciale di Stato (Banca d'Italia) al 31 dicembre 2013 (V. Verbale n. 205/2014).

## 6. BILANCIO D'ESERCIZIO

Lo Stato Patrimoniale evidenzia una perdita d'esercizio pari ad Euro 3.798.821 e si riassume nei seguenti valori:

| | | |
|---|---|---|
| Attività | Euro | 325.852.412 |
| Passività | Euro | 252.222.851 |
| - Patrimonio netto (escluso perdita d'esercizio) | Euro | 69.830.740 |
| - (Utile/perdita) dell'esercizio | Euro | (3.798.821) |

Il Conto Economico presenta, in sintesi, i seguenti valori:

| | | |
|---|---|---|
| Valore della produzione (ricavi non finanziari) | Euro | 167.828.785 |
| Costi della produzione (costi non finanziari) | Euro | 164.176.335 |
| Differenza fra valore e costi della produzione | Euro | 3.652.450 |
| Proventi e oneri finanziari | Euro | 70.822 |
| Rettifiche di valore di attività finanziarie | Euro | 0 |
| Proventi e oneri straordinari | Euro | (263.736) |
| Risultato prima delle imposte | Euro | 3.459.536 |
| Imposte | Euro | (7.258.357) |
| Perdita dell'esercizio | Euro | (3.798.821) |

L'esame del bilancio è stato condotto secondo i Principi di comportamento del Collegio sindacale raccomandati dal Consiglio Nazionale dei dottori Commercialisti, e, in conformità a tali principi, si è fatto riferimento alle norme di legge che disciplinano il bilancio d'esercizio, interpretate e integrate dai corretti principi contabili enunciati dal Consiglio Nazionale dei Dottori commercialisti e degli esperti contabili e,

ove necessario, dai principi contabili internazionali dell' IASC- International Accounting Standards Committee.

Lo stato patrimoniale e il conto economico presentano, ai fini comparativi, i valori dell'esercizio precedente.

Il Collegio rileva che l'Istituto ha proceduto alla contabilizzazione dei contributi ricevuti da terzi per lo svolgimento di specifiche attività di ricerche, con il criterio della percentuale di completamento mediante l'esposizione nella voce delle rimanenze come opere e servizi in corso di esecuzione.

Nel corso dell'esercizio, il Collegio ha proceduto al controllo sulla tenuta della contabilità, al controllo dell'amministrazione e alla vigilanza sull'osservanza della legge e dello statuto, partecipando alle riunioni del Consiglio di amministrazione, ed effettuando le verifiche previste dall'art. 2403 del Codice civile.

In esito a tali controlli, non sono state rilevate violazioni degli adempimenti civilistici, fiscali, previdenziali o statutari.

Nella nota integrativa sono stati indicati i criteri seguiti nella gestione per il conseguimento degli scopi statutari e, inoltre, sono state fornite le informazioni richieste corrispondenti ai dati ed alle risultanze di bilancio, in guisa da fornire un quadro completo e chiaro della situazione aziendale.

Il Collegio ha, inoltre, verificato che:

1. La contabilità finanziaria è informatizzata.
2. Le rilevazioni sono state annotate sul giornale in ordine cronologico dal quale si evince che sono stati emessi n. 19.508 mandati di cui 21 stornati e n. 4.962 reversali di cui 6 stornate.
3. I mandati di pagamento sono stati emessi in forza di provvedimenti amministrativi esecutivi e sono stati regolarmente estinti.
4. Le procedure per la contabilizzazione delle uscite e delle entrate sono conformi alle disposizioni di legge.
5. E' stato rispettato il principio della competenza nelle rilevazioni degli accertamenti e degli impegni.
6. Sono stati adempiuti gli obblighi fiscali.
7. Dalla documentazione esaminata in corso di anno, non si rinviene la presenza di gestioni fuori bilancio, come, peraltro, dichiarato dall'Ente, con nota acquisita agli atti del Collegio.

Tutto ciò premesso, il Collegio esprime parere favorevole sul Consuntivo per l'anno 2013.

Letto, confermato e sottoscritto.

Dott. Emanuele CARABOTTA — Presidente

Dott.ssa Angela SALVINI — Componente

Dott. Stefano MENDICINO — Componente

PAGINA BIANCA

# BILANCIO CONSUNTIVO

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSISTENZA DI CASSA ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | | | | Euro | 49.674.280,63 |
| RISCOSSIONI | IN C/COMPETENZA | Euro | 300.411.883,22 | | |
| | IN C/RESIDUI | Euro | 23.496.632,88 | Euro | 323.908.516,10 |
| PAGAMENTI | IN C/COMPETENZA | Euro | 292.493.463,85 | | |
| | IN C/RESIDUI | Euro | 39.177.035,02 | Euro | 331.670.498,87 |
| CONSISTENZA DELLA CASSA ALLA FINE DELL'ESERCIZIO | | | | Euro | 41.912.297,86 |
| RESIDUI ATTIVI | DEGLI ESERCIZI PRECEDENTI | Euro | 29.657.134,35 | | |
| | DELL'ESERCIZIO | Euro | 20.884.913,05 | Euro | 50.542.047,40 |
| RESIDUI PASSIVI | DEGLI ESERCIZI PRECEDENTI | Euro | 28.274.748,94 | | |
| | DELL'ESERCIZIO | Euro | 31.563.143,70 | Euro | 59.837.892,64 |
| AVANZO DI AMMINISTRAZIONE ALLA FINE DELL'ESERCIZIO | | | | Euro | 32.616.452,62 |

P.C.C.

*Il Segretario* *Il Segretario* *Il Presidente*

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2013

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | *DIFFERENZE* RISPETTO ALLE PREVISIONI | *RESIDUI* ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME VERSATE DAL MINISTERO DELLA SALUTE | | | | | | | | | | | |
| 201 | SOMME VERSATE DAL MINISTERO DELLA SALUTE | 99.517.720,22 | 99.527.018,22 | ,00 | 99.527.018,22 | -9.298,00 | 9.922,04 | 8.000,00 | ,00 | 8.000,00 | 1.922,04 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 99.517.720,22 | 99.527.018,22 | ,00 | 99.527.018,22 | -9.298,00 | 9.922,04 | 8.000,00 | ,00 | 8.000,00 | 1.922,04 | ,00 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | | | | | | | | | | | |
| 206 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL *CENTRO NAZIONALE* PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | 3.803.178,51 | 1.970.626,77 | 2.007.251,00 | 3.977.877,77 | -174.699,26 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.007.251,00 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 3.803.178,51 | 1.970.626,77 | 2.007.251,00 | 3.977.877,77 | -174.699,26 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.007.251,00 |

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE: RISCOSSE | SOMME ACCERTATE: DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI: RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| 224 | ETRATE PER LA STABILIZZAZIONE DEL PERSONALE A TEMPPO DETERMINATO - D.P.C.M. DEL 16.11.2007 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 012 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | | | | | | | | | | | |
| 220 | ENTRATE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | 153.646,00 | 153.646,00 | 6.252,96 | 159.898,96 | -6.252,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 6.252,96 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 153.646,00 | 153.646,00 | 6.252,96 | 159.898,96 | -6.252,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 6.252,96 |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE L. 219 DEL 21.10.2005 | | | | | | | | | | | |
| 238 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE L. 219 DEL 21.10.2005 | 1.765.093,27 | 1.765.630,72 | 1.000,00 | 1.766.630,72 | -1.537,45 | 8.304,98 | 1.919,98 | 3.300,00 | 5.219,98 | 3.085,00 | 4.300,00 |
| Totale | CAPITOLO 014 | 1.765.093,27 | 1.765.630,72 | 1.000,00 | 1.766.630,72 | -1.537,45 | 8.304,98 | 1.919,98 | 3.300,00 | 5.219,98 | 3.085,00 | 4.300,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| 243 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE | 520.594,00 | 513.988,00 | ,00 | 513.988,00 | 6.606,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 015 | 520.594,00 | 513.988,00 | ,00 | 513.988,00 | 6.606,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 105.760.232,00 | 103.930.909,71 | 2.014.503,96 | 105.945.413,67 | -185.181,67 | 18.227,02 | 9.919,98 | 3.300,00 | 13.219,98 | 5.007,04 | 2.017.803,96 |
| Totale | AGGREGATO 02 | 105.760.232,00 | 103.930.909,71 | 2.014.503,96 | 105.945.413,67 | -185.181,67 | 18.227,02 | 9.919,98 | 3.300,00 | 13.219,98 | 5.007,04 | 2.017.803,96 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLA VENDITA DI BENI E DALLA PRESTAZIONE DI SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DERIVANTI DAI SERVIZI A PAGAMENTO RESI A TERZI | | | | | | | | | | | |
| 210 | SOMME DERIVANTI DAI SERVIZI A PAGAMENTO RESI A TERZI | 4.000.000,00 | 2.868.852,77 | 178.380,15 | 3.047.232,92 | 952.767,08 | 424.863,81 | 290.529,40 | 132.235,64 | 422.765,04 | 2.098,77 | 310.615,79 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 4.000.000,00 | 2.868.852,77 | 178.380,15 | 3.047.232,92 | 952.767,08 | 424.863,81 | 290.529,40 | 132.235,64 | 422.765,04 | 2.098,77 | 310.615,79 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | PROVENTI DERIVANTI DA BREVETTI PER INVENZIONI INDUSTRIALI MODELLI DI UTILITA' E CESSIONI DI "KNOW HOW" | | | | | | | | | | | |
| 212 | PROVENTI DERIVANTI DA BREVETTI PER INVENZIONI INDUSTRIALI MODELLI DI UTILITA' E CESSIONI DI "KNOW HOW" | 200.000,00 | 33.367,87 | 12.452,79 | 45.820,66 | 154.179,34 | 6.139,42 | 5.763,74 | ,00 | 5.763,74 | 375,68 | 12.452,79 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 200.000,00 | 33.367,87 | 12.452,79 | 45.820,66 | 154.179,34 | 6.139,42 | 5.763,74 | ,00 | 5.763,74 | 375,68 | 12.452,79 |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | "OVER HEAD" SU CONVENZIONI E PROGETTI | | | | | | | | | | | |
| 217 | "OVER HEAD" SU CONVENZIONI E PROGETTI | 3.000.000,00 | 1.791.090,60 | 105.479,00 | 1.896.569,60 | 1.103.430,40 | 2.347.989,57 | 489.064,40 | 1.441.413,41 | 1.930.477,81 | 417.511,76 | 1.546.892,41 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 3.000.000,00 | 1.791.090,60 | 105.479,00 | 1.896.569,60 | 1.103.430,40 | 2.347.989,57 | 489.064,40 | 1.441.413,41 | 1.930.477,81 | 417.511,76 | 1.546.892,41 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLA VENDITA DI BENI E DALLA PRESTAZIONE DI SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | |
| 219 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 |
| Totale | CAPITOLO 005 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLE ATTIVITA' CONNESSE ALLE PROCEDURE EMEA E EDQM | | | | | | | | | | | |
| 225 | ENTRATE DERIVANTI DALLE ATTIVITA' CONNESSE ALLE PROCEDURE EMEA E EDQM | 200.000,00 | 98.930,00 | ,00 | 98.930,00 | 101.070,00 | 89.065,00 | ,00 | 89.065,00 | 89.065,00 | ,00 | 89.065,00 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 200.000,00 | 98.930,00 | ,00 | 98.930,00 | 101.070,00 | 89.065,00 | ,00 | 89.065,00 | 89.065,00 | ,00 | 89.065,00 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 7.400.000,00 | 4.792.241,24 | 296.311,94 | 5.088.553,18 | 2.311.446,82 | 2.872.057,80 | 785.357,54 | 1.666.714,05 | 2.452.071,59 | 419.986,21 | 1.963.025,99 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | POSTE CORRETTIVE E COMPENSATIVE DI SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA RESTITUZIONE DI SOMME NON DOVUTE | | | | | | | | | | | |
| 213 | *ENTRATE DERIVANTI DA RESTITUZIONE DI SOMME NON DOVUTE* | *20.000,00* | *18.211,38* | *,00* | *18.211,38* | *1.788,62* | *1.460,25* | *1.460,25* | *,00* | *1.460,25* | *,00* | *,00* |
| Totale | CAPITOLO 001 | 20.000,00 | 18.211,38 | ,00 | 18.211,38 | 1.788,62 | 1.460,25 | 1.460,25 | ,00 | 1.460,25 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 20.000,00 | 18.211,38 | ,00 | 18.211,38 | 1.788,62 | 1.460,25 | 1.460,25 | ,00 | 1.460,25 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRI EVENTUALI PROVENTI ED ENTRATE DIVERSE | | | | | | | | | | | |
| 215 | ALTRI EVENTUALI PROVENTI ED ENTRATE DIVERSE | 1.000.000,00 | 164.203,50 | 364.837,12 | 529.040,62 | 470.959,38 | 916.714,48 | 494.569,89 | 414.387,93 | 908.957,82 | 7.756,66 | 779.225,05 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.000.000,00 | 164.203,50 | 364.837,12 | 529.040,62 | 470.959,38 | 916.714,48 | 494.569,89 | 414.387,93 | 908.957,82 | 7.756,66 | 779.225,05 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IVA | | | | | | | | | | | |
| 231 | ENTRATE PER IVA | 500.000,00 | 295.414,33 | 85.866,15 | 381.280,48 | 118.719,52 | 329.052,28 | 126.831,54 | 201.978,74 | 328.810,28 | 242,00 | 287.844,89 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 500.000,00 | 295.414,33 | 85.866,15 | 381.280,48 | 118.719,52 | 329.052,28 | 126.831,54 | 201.978,74 | 328.810,28 | 242,00 | 287.844,89 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 1.500.000,00 | 459.617,83 | 450.703,27 | 910.321,10 | 589.678,90 | 1.245.766,76 | 621.401,43 | 616.366,67 | 1.237.768,10 | 7.998,66 | 1.067.069,94 |
| Totale | AGGREGATO 03 | 8.920.000,00 | 5.270.070,45 | 747.015,21 | 6.017.085,66 | 2.902.914,34 | 4.119.284,81 | 1.408.219,22 | 2.283.080,72 | 3.691.299,94 | 427.984,87 | 3.030.095,93 |
| Totale | TITOLO 1 | 114.680.232,00 | 109.200.980,16 | 2.761.519,17 | 111.962.499,33 | 2.717.732,67 | 4.137.511,83 | 1.418.139,20 | 2.286.380,72 | 3.704.519,92 | 432.991,91 | 5.047.899,89 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | *AGGREGATO 02* | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA FINALIZZATA DLgs. 502/92 | | | | | | | | | | | |
| 202 | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA FINALIZZATA DLgs. 502/92 | 6.155.133,24 | 824.207,38 | 1.051.662,43 | 1.875.869,81 | 4.279.263,43 | 4.290.183,02 | 1.859.765,86 | 1.418.637,42 | 3.278.403,28 | 1.011.779,74 | 2.470.299,85 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 6.155.133,24 | 824.207,38 | 1.051.662,43 | 1.875.869,81 | 4.279.263,43 | 4.290.183,02 | 1.859.765,86 | 1.418.637,42 | 3.278.403,28 | 1.011.779,74 | 2.470.299,85 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER LE RICERCHE FINALIZZATE NEI SETTORI TUMORI, AIDS, SANGUE E CELLULE STAMINAL, MALATTIE NEURODEGENERATIVE E MALATTIE RARE (L. 27 DICEMBRE 2003 N. 289) | | | | | | | | | | | |
| 203 | ENTRATE PER LE RICERCHE FINALIZZATE NEI SETTORI TUMORI, AIDS, SANGUE E CELLULE STAMINAL, MALATTIE NEURODEGENERATIVE E MALATTIE RARE (L. 27 DICEMBRE 2003 N. 289) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000.000,00 | 4.000.000,00 | ,00 | 4.000.000,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000.000,00 | 4.000.000,00 | ,00 | 4.000.000,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | *RESIDUI* ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | | | | | | | | | | | |
| 204 | ENTRATE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 | 41.380,17 | 41.380,17 | ,00 | 41.380,17 |
| | Totale CAPITOLO 003 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 | 41.380,17 | 41.380,17 | ,00 | 41.380,17 |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART. 92, COMMA4, L.388/00) | | | | | | | | | | | |
| 205 | ENTRATE DERIVANTI DA PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART. 92, COMMA4, L.388/00) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 004 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| 216 | ENTRATE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | 41.126.577,58 | 14.370.094,26 | 10.543.437,82 | 24.913.532,08 | 16.213.045,50 | 26.767.098,85 | 11.020.187,08 | 12.041.659,51 | 23.061.846,59 | 3.705.252,26 | 22.585.097,33 |
| Totale | CAPITOLO 005 | 41.126.577,58 | 14.370.094,26 | 10.543.437,82 | 24.913.532,08 | 16.213.045,50 | 26.767.098,85 | 11.020.187,08 | 12.041.659,51 | 23.061.846,59 | 3.705.252,26 | 22.585.097,33 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME A CARICO DELO STATO | | | | | | | | | | | |
| 218 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME A CARICO DELO STATO | 9.840.042,84 | 163.184,11 | 246.505,30 | 409.689,41 | 9.430.353,43 | 205.759,17 | ,00 | 205.759,17 | 205.759,17 | ,00 | 452.264,47 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 9.840.042,84 | 163.184,11 | 246.505,30 | 409.689,41 | 9.430.353,43 | 205.759,17 | ,00 | 205.759,17 | 205.759,17 | ,00 | 452.264,47 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2<br>ENTRATE IN CONTO CAPITALE<br>AGGREGATO 02<br>ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE<br>CATEGORIA 01<br>TRASFERIMENTI DALLO STATO<br>CAPITOLO 007<br>*FINANZIAMENTO* EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000: ENTRATE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE ENTRATE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | | | | | | | | | | | |
| 221 | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000: ENTRATE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE ENTRATE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 007 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE ALLA RICERCA FINALIZZATA SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER AI SENSI DEGLI ARTT. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E SUCC. MOD. | | | | | | | | | | | |
| 223 | ENTRATE RELATIVE ALLA RICERCA FINALIZZATA SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER AI SENSI DEGLI ARTT. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E SUCC. MOD. | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 |
| Totale | CAPITOLO 008 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 |
| | CAPITOLO 009 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA ACCORDI DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | | | | | | | | | | | |
| 230 | ENTRATE DERIVANTI DA ACCORDI DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | 20.104.483,81 | 5.177.969,27 | 4.272.205,84 | 9.450.175,11 | 10.654.308,70 | 10.992.810,35 | 4.388.684,53 | 5.575.603,45 | 9.964.287,98 | 1.028.522,37 | 9.847.809,29 |
| Totale | CAPITOLO 009 | 20.104.483,81 | 5.177.969,27 | 4.272.205,84 | 9.450.175,11 | 10.654.308,70 | 10.992.810,35 | 4.388.684,53 | 5.575.603,45 | 9.964.287,98 | 1.028.522,37 | 9.847.809,29 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2<br>ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02<br>ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01<br>TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 010<br>ENTRATA A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12) | | | | | | | | | | | |
| 232 | ENTRATA A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 |
| | CAPITOLO 011<br>ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA CORRENTE 1% FSN | | | | | | | | | | | |
| 233 | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA CORRENTE 1% FSN | 10.000.000,00 | 10.000.000,00 | ,00 | 10.000.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 011 | 10.000.000,00 | 10.000.000,00 | ,00 | 10.000.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE AL PROGRAMMA CHIRON E ALLA RICERCA E SPERIMENTAZIONE DEL VACCINO PER HIV | | | | | | | | | | | |
| 235 | ENTRATE RELATIVE AL PROGRAMMA CHIRON E ALLA RICERCA E SPERIMENTAZIONE DEL VACCINO PER HIV | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.335.010,22 | ,00 | 2.246.778,61 | 2.246.778,61 | 88.231,61 | 2.246.778,61 |
| Totale | CAPITOLO 012 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.335.010,22 | ,00 | 2.246.778,61 | 2.246.778,61 | 88.231,61 | 2.246.778,61 |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE AL PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 N.141) | | | | | | | | | | | |
| 236 | ENTRATE RELATIVE AL PROGETTO ONCOTECNOLOGICO | 1.661.090,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.661.090,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 1.661.090,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.661.090,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 | | | | | | | | | | | |
| 237 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.107.841,01 | 267.798,51 | ,00 | 267.798,51 | 840.042,50 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 014 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.107.841,01 | 267.798,51 | ,00 | 267.798,51 | 840.042,50 | ,00 |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L. N. 289 DEL 27.12.2002NTRATE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | | | | | | | | | | | |
| 240 | ENTRATE DERIVANTI DA PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L. N. 289 DEL 27.12.2002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 016 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | | | | | | | | | | | |
| 241 | ENTRATE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 5.000.000,00 | 32.590,00 | 4.967.410,00 | 5.000.000,00 | ,00 | 4.967.410,00 |
| Totale | CAPITOLO 017 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 5.000.000,00 | 32.590,00 | 4.967.410,00 | 5.000.000,00 | ,00 | 4.967.410,00 |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | | | | | | | | | | | |
| 244 | ENTRATE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | 2.000.000,00 | ,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | ,00 | 1.307.000,00 | 509.467,70 | 797.532,30 | 1.307.000,00 | ,00 | 2.797.532,30 |
| Totale | CAPITOLO 018 | 2.000.000,00 | ,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | ,00 | 1.307.000,00 | 509.467,70 | 797.532,30 | 1.307.000,00 | ,00 | 2.797.532,30 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 019 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| 245 | ENTRATE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 019 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2<br>ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02<br>ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01<br>TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 020<br>ENTRATE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | | | | | | | | | | | |
| 246 | ENTRATE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | 500.000,00 | ,00 | 9.582,49 | 9.582,49 | 490.417,51 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 9.582,49 |
| Totale | CAPITOLO 020 | 500.000,00 | ,00 | 9.582,49 | 9.582,49 | 490.417,51 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 9.582,49 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 95.032.364,66 | 30.535.455,02 | 18.123.393,88 | 48.658.848,90 | 46.373.515,76 | 56.123.075,79 | 22.078.493,68 | 27.370.753,63 | 49.449.247,31 | 6.673.828,48 | 45.494.147,51 |
| Totale | AGGREGATO 02 | 95.032.364,66 | 30.535.455,02 | 18.123.393,88 | 48.658.848,90 | 46.373.515,76 | 56.123.075,79 | 22.078.493,68 | 27.370.753,63 | 49.449.247,31 | 6.673.828,48 | 45.494.147,51 |
| Totale | TITOLO 2 | 95.032.364,66 | 30.535.455,02 | 18.123.393,88 | 48.658.848,90 | 46.373.515,76 | 56.123.075,79 | 22.078.493,68 | 27.370.753,63 | 49.449.247,31 | 6.673.828,48 | 45.494.147,51 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI IRPEF | | | | | | | | | | | |
| 226 | RITENUTE ERARIALI IRPEF | 22.700.000,00 | 20.370.967,99 | ,00 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 22.700.000,00 | 20.370.967,99 | ,00 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 22.700.000,00 | 20.370.967,99 | ,00 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI PREVIDENZIALI A CARICO DEL LAVORATORE (RITENUTE PREVIDENZIALI ASSISTENZIALI) | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI ED ALTRE | | | | | | | | | | | |
| 227 | RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI ED ALTRE | 11.200.000,00 | 8.734.890,25 | ,00 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 11.200.000,00 | 8.734.890,25 | ,00 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 02 | 11.200.000,00 | 8.734.890,25 | ,00 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | *AGGREGATO 01* | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE DIVERSE | | | | | | | | | | | |
| | *CAPITOLO 002* | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | | | | | | | | | | | |
| 234 | ENTRATE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | 1.600.000,00 | 1.129.589,80 | ,00 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 1.600.000,00 | 1.129.589,80 | ,00 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 1.600.000,00 | 1.129.589,80 | ,00 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 07 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RESTITUZIONE DELLE DISPONIBILITA' DEL FONDO DI CASSA | | | | | | | | | | | |
| 229 | RESTITUZIONE DELLE DISPONIBILITA' DEL FONDO DI CASSA | 1.200.000,00 | 925.000,00 | ,00 | 925.000,00 | 275.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.200.000,00 | 925.000,00 | ,00 | 925.000,00 | 275.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | REGOLARIZZAZIONE INCASSI IGEPA-BDM | | | | | | | | | | | |
| 242 | REGOLARIZZAZIONE INCASSI IGEPA-BDM | 131.000.000,00 | 129.515.000,00 | ,00 | 129.515.000,00 | 1.485.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 131.000.000,00 | 129.515.000,00 | ,00 | 129.515.000,00 | 1.485.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 07 | 132.200.000,00 | 130.440.000,00 | ,00 | 130.440.000,00 | 1.760.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 167.700.000,00 | 160.675.448,04 | ,00 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | TITOLO 4 | 167.700.000,00 | 160.675.448,04 | ,00 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | RIEPILOGO DEI TITOL | | | | | | | | | | | |
| | TITOLO 1 | 114.680.232,00 | 109.200.980,16 | 2.761.519,17 | 111.962.499,33 | 2.717.732,67 | 4.137.511,83 | 1.418.139,20 | 2.286.380,72 | 3.704.519,92 | 432.991,91 | 5.047.899,89 |
| | TITOLO 2 | 95.032.364,66 | 30.535.455,02 | 18.123.393,88 | 48.658.848,90 | 46.373.515,76 | 56.123.075,79 | 22.078.493,68 | 27.370.753,63 | 49.449.247,31 | 6.673.828,48 | 45.494.147,51 |
| | TITOLO 4 | 167.700.000,00 | 160.675.448,04 | ,00 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale | 377.412.596,66 | 300.411.883,22 | 20.884.913,05 | 321.296.796,27 | 56.115.800,39 | 60.260.587,62 | 23.496.632,88 | 29.657.134,35 | 53.153.767,23 | 7.106.820,39 | 50.542.047,40 |
| | AVANZO DI | 27.430.697,42 | ,00 | ,00 | ,00 | 27.430.697,42 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| FONDO INIZIALE DI CASSA | | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| TOTALE GENERALE DELL'ENTRATA | | 404.843.294,08 | 300.411.883,22 | 20.884.913,05 | 321.296.796,27 | 83.546.497,81 | 60.260.587,62 | 23.496.652,88 | 29.657.134,35 | 53.153.767,23 | 7.106.820,39 | 50.542.047,40 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2013

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER GLI ORGANI DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI PRESIDENTE E DIRETTORE GENERALE | | | | | | | | | | | |
| 100 | STIPENDI PRESIDENTE E DIRETTORE GENERALE | 366.915,00 | 342.993,67 | 4.135,93 | 347.129,60 | 19.785,40 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.135,93 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 366.915,00 | 342.993,67 | 4.135,93 | 347.129,60 | 19.785,40 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.135,93 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE E COMPENSI COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COLLEGIO DEI REVISORI E DEL SERVIZIO DI CONTROLLO STRATEGICO | | | | | | | | | | | |
| 122 | SPESE E COMPENSI COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COLLEGIO DEI REVISORI E DEL SERVIZIO DI CONTROLLO STRATEGICO | 497.000,00 | 277.793,63 | 83.529,69 | 361.323,32 | 135.676,68 | 57.919,84 | 10.577,68 | ,00 | 10.577,68 | 47.342,16 | 83.529,69 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 497.000,00 | 277.793,63 | 83.529,69 | 361.323,32 | 135.676,68 | 57.919,84 | 10.577,68 | ,00 | 10.577,68 | 47.342,16 | 83.529,69 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 863.915,00 | 620.787,30 | 87.665,62 | 708.452,92 | 155.462,08 | 57.919,84 | 10.577,68 | ,00 | 10.577,68 | 47.342,16 | 87.665,62 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2013

## Tutte le U.O.

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI RETRIBUZIONI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE PIU' POSIZIONE DIRIGENTI I - II FASCIA) | | | | | | | | | | | |
| 101 | STIPENDI RETRIBUZIONI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE PIU' POSIZIONE DIRIGENTI I - II FASCIA) | 65.490.568,18 | 65.442.040,04 | 48.528,14 | 65.490.568,18 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 48.528,14 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 65.490.568,18 | 65.442.040,04 | 48.528,14 | 65.490.568,18 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 48.528,14 |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI PER ASSUNZIONI PER CONTRATTI A TEMPO DETERMINATO (ART. 5 L. 401/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | | | | | | | | | | | |
| 107 | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI PER ASSUNZIONI PER CONTRATTI A TEMPO DETERMINATO (ART. 5 L. 401/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | 422.243,36 | 386.439,66 | 1.069,80 | 387.509,46 | 34.733,90 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.069,80 |
| Totale | CAPITOLO 005 | 422.243,36 | 386.439,66 | 1.069,80 | 387.509,46 | 34.733,90 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.069,80 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE ASSUNTO CON CONTRATTO A TEMPO DETERMINATO (ART. 92 COMMA 7 L. 388/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | | | | | | | | | | | |
| 116 | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE ASSUNTO CON CONTRATTO A TEMPO DETERMINATO (ART. 92 COMMA 7 L. 388/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | 4.547.139,00 | 4.400.427,11 | 10.718,48 | 4.411.145,59 | 135.993,41 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 10.718,48 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 4.547.139,00 | 4.400.427,11 | 10.718,48 | 4.411.145,59 | 135.993,41 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 10.718,48 |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER EQUO PREMIO PER ATTIVITA' INVENTIVA | | | | | | | | | | | |
| 112 | SPESE PER EQUO PREMIO PER ATTIVITA' INVENTIVA | 20.000,00 | 11.193,37 | 668,67 | 11.862,04 | 8.137,96 | 2.477,73 | 2.477,72 | ,00 | 2.477,72 | ,01 | 668,67 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 20.000,00 | 11.193,37 | 668,67 | 11.862,04 | 8.137,96 | 2.477,73 | 2.477,72 | ,00 | 2.477,72 | ,01 | 668,67 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 011 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER VISITE MEDICHE ISPETTIVE AL PERSONALE IN MALATTIA | | | | | | | | | | | |
| 111 | SPESE PER VISITE MEDICHE ISPETTIVE AL PERSONALE IN MALATTIA | 15.000,00 | 10.076,27 | ,00 | 10.076,27 | 4.923,73 | 499,53 | 499,53 | ,00 | 499,53 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 011 | 15.000,00 | 10.076,27 | ,00 | 10.076,27 | 4.923,73 | 499,53 | 499,53 | ,00 | 499,53 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE RELATIVE AL PERSONALE DELL'ISS AI SENSI DELL'ART.19 DELLA L.16 GENNAIO 2003, N.3 E ART. 19 DEL CCNL 2002-2005 | | | | | | | | | | | |
| 117 | SPESE RELATIVE AL PERSONALE DELL'ISS AI SENSI DELL'ART.19 DELLA L.16 GENNAIO 2003, N.3 E ART. 19 DEL CCNL 2002-2005 | 1.060.332,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.060.332,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 012 | 1.060.332,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.060.332,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER COMPENSI RELATIVI ALLE ATTIVITA' ISPETTIVE FINALIZZATE ALLE DICHIARAZIONI C.E. ED ACCERTAMENTO DI IDONEITA' DELLE STRUTTURE E DELLE ATTREZZATURE DEI CENTRI CLINICI DI TRAPIANTO DI ORGANI | | | | | | | | | | | |
| 157 | SPESE PER COMPENSI RELATIVI ALLE ATTIVITA' ISPETTIVE FINALIZZATE ALLE DICHIARAZIONI C.E. ED ACCERTAMENTO DI IDONEITA' DELLE STRUTTURE E DELLE ATTREZZATURE DEI CENTRI CLINICI DI TRAPIANTO DI ORGANI | 40.282,00 | 21.951,08 | 18.330,92 | 40.282,00 | ,00 | 8.000,00 | 7.886,75 | ,00 | 7.886,75 | 113,25 | 18.330,92 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 40.282,00 | 21.951,08 | 18.330,92 | 40.282,00 | ,00 | 8.000,00 | 7.886,75 | ,00 | 7.886,75 | 113,25 | 18.330,92 |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI ASSISTENZIALI A FAVORE DEL PERSONALE IN SERVIZIO, DI QUELLO CESSATO DAL SERVIZIO E DELLE LORO FAMIGLIE | | | | | | | | | | | |
| 161 | INTERVENTI ASSISTENZIALI A FAVORE DEL PERSONALE IN SERVIZIO, DI QUELLO CESSATO DAL SERVIZIO E DELLE LORO FAMIGLIE | 51.000,00 | ,00 | 51.000,00 | 51.000,00 | ,00 | 9.516,00 | ,00 | 9.516,00 | 9.516,00 | ,00 | 60.516,00 |
| Totale | CAPITOLO 015 | 51.000,00 | ,00 | 51.000,00 | 51.000,00 | ,00 | 9.516,00 | ,00 | 9.516,00 | 9.516,00 | ,00 | 60.516,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SERVIZI SOCIALI: BUONI PASTO, NIDO ED ASILO | | | | | | | | | | | |
| 162 | SERVIZI SOCIALI: BUONI PASTO, NIDO ED ASILO | 1.700.000,00 | 1.548.951,27 | 151.048,73 | 1.700.000,00 | ,00 | 209.134,56 | 209.134,56 | ,00 | 209.134,56 | ,00 | 151.048,73 |
| Totale | CAPITOLO 016 | 1.700.000,00 | 1.548.951,27 | 151.048,73 | 1.700.000,00 | ,00 | 209.134,56 | 209.134,56 | ,00 | 209.134,56 | ,00 | 151.048,73 |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER CORSI, AGGIORN. ED ADDESTR., DEL PERSONALE DELL'ISS INDETTI, ORGANIZZATI E TENUTI SIA DALL'ISS CHE DA ALTRI ORGANISMI ED ISTITUZIONI E REL. SPESE PER MISSIONI E ACQUISTO DI ATTREZ. E MATER. DIDATTICO | | | | | | | | | | | |
| 123 | SPESE PER CORSI, AGGIORNAMENTO ED ADDESTRAMENTO, DEL PERSONALE DELL'ISS INDETTI, ORGANIZZATI E TENUTI SIA DALL'ISS CHE DA ALTRI ORGANISMI ED ISTITUZIONI DIVERSE DALL'ISS E RELATIVE SPESE PER MISSIONI E PER L'ACQUISTO DI ATTREZZAT. E MATER. DIDATTICO | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.467,11 | 702,00 | ,00 | 702,00 | 1.765,11 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 017 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.467,11 | 702,00 | ,00 | 702,00 | 1.765,11 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | *GESTIONE RISORSE UMANE* - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'INFORMAZIONE E FORMAZIONE OBBLIGATORIA AI SENSI DEL D.Lgs 81/08 (ex 626/94) | | | | | | | | | | | |
| 114 | SPESE PER L'INFORMAZIONE E FORMAZIONE OBBLIGATORIA AI SENSI DEL D.Lgs 81/08 (ex 626/94) | 15.000,00 | 9.300,00 | 2.520,00 | 11.820,00 | 3.180,00 | 13.370,00 | 10.766,00 | 2.604,00 | 13.370,00 | ,00 | 5.124,00 |
| Totale | CAPITOLO 018 | 15.000,00 | 9.300,00 | 2.520,00 | 11.820,00 | 3.180,00 | 13.370,00 | 10.766,00 | 2.604,00 | 13.370,00 | ,00 | 5.124,00 |
| | CAPITOLO 021 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA TUTELA E LA SICUREZZA DELLA SALUTE DEI LAVORATORI | | | | | | | | | | | |
| 119 | SPESE PER LA TUTELA E LA SICUREZZA DELLA SALUTE DEI LAVORATORI | 850.000,00 | 496.957,27 | 342.479,36 | 839.436,63 | 10.563,37 | 667.564,27 | 597.861,59 | 35.211,55 | 633.073,14 | 34.491,13 | 377.690,91 |
| Totale | CAPITOLO 021 | 850.000,00 | 496.957,27 | 342.479,36 | 839.436,63 | 10.563,37 | 667.564,27 | 597.861,59 | 35.211,55 | 633.073,14 | 34.491,13 | 377.690,91 |
| Totale | CATEGORIA 02 | 74.211.564,54 | 72.327.336,07 | 626.364,10 | 72.953.700,17 | 1.257.864,37 | 913.029,20 | 829.328,15 | 47.331,55 | 876.659,70 | 36.369,50 | 673.695,65 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | MISSIONI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | MISSIONI PER SERVIZIO IN TERRITORIO NAZIONALE ED ESTERO | | | | | | | | | | | |
| 104 | MISSIONI PER SERVIZIO IN TERRITORIO NAZIONALE ED ESTERO | 80.000,00 | 62.956,60 | 6.507,57 | 69.464,17 | 10.535,83 | 1.152,41 | 1.152,21 | ,00 | 1.152,21 | ,20 | 6.507,57 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 80.000,00 | 62.956,60 | 6.507,57 | 69.464,17 | 10.535,83 | 1.152,41 | 1.152,21 | ,00 | 1.152,21 | ,20 | 6.507,57 |
| | Totale CATEGORIA 03 | 80.000,00 | 62.956,60 | 6.507,57 | 69.464,17 | 10.535,83 | 1.152,41 | 1.152,21 | ,00 | 1.152,21 | ,20 | 6.507,57 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | *ONERI PREVIDENZIALI* ASSISTENZIALI A CARICO DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI SOCIALI A CARICO DELL'AMMINISTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO ECONOMICO FISSO E ACCESSORIO PER I DIPENDENTI | | | | | | | | | | | |
| 110 | ONERI SOCIALI A CARICO DELL'AMMINISTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO ECONOMICO FISSO E ACCESSORIO PER I DIPENDENTI | 20.584.817,21 | 18.309.487,99 | 2.275.329,22 | 20.584.817,21 | ,00 | 3.022.807,40 | 3.009.884,27 | ,00 | 3.009.884,27 | 12.923,13 | 2.275.329,22 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 20.584.817,21 | 18.309.487,99 | 2.275.329,22 | 20.584.817,21 | ,00 | 3.022.807,40 | 3.009.884,27 | ,00 | 3.009.884,27 | 12.923,13 | 2.275.329,22 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER ASSICURAZIONE INAIL | | | | | | | | | | | |
| 169 | SPESE PER ASSICURAZIONE INAIL | 50.000,00 | 46.562,96 | 874,28 | 47.437,24 | 2.562,76 | 1.012,12 | 470,28 | ,00 | 470,28 | 541,84 | 874,28 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 50.000,00 | 46.562,96 | 874,28 | 47.437,24 | 2.562,76 | 1.012,12 | 470,28 | ,00 | 470,28 | 541,84 | 874,28 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 20.634.817,21 | 18.356.050,95 | 2.276.203,50 | 20.632.254,45 | 2.562,76 | 3.023.819,52 | 3.010.354,55 | ,00 | 3.010.354,55 | 13.464,97 | 2.276.203,50 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LO SPORTELLO DI ASCOLTO PER MOBBING | | | | | | | | | | | |
| 132 | SPESE PER LO SPORTELLO DI ASCOLTO PER MOBBING | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER UTENZE TELEFONICHE | | | | | | | | | | | |
| 127 | SPESE PER UTENZE TELEFONICHE | 302.527,65 | 159.725,18 | 62.130,08 | 221.855,26 | 80.672,39 | 67.519,81 | 59.013,18 | ,00 | 59.013,18 | 8.506,63 | 62.130,08 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 302.527,65 | 159.725,18 | 62.130,08 | 221.855,26 | 80.672,39 | 67.519,81 | 59.013,18 | ,00 | 59.013,18 | 8.506,63 | 62.130,08 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE POSTALI E TELEGRAFICHE | | | | | | | | | | | |
| 128 | SPESE POSTALI E TELEGRAFICHE | 150.000,00 | 98.184,12 | 3.047,03 | 101.231,15 | 48.768,85 | 4.676,70 | 4.676,70 | ,00 | 4.676,70 | ,00 | 3.047,03 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 150.000,00 | 98.184,12 | 3.047,03 | 101.231,15 | 48.768,85 | 4.676,70 | 4.676,70 | ,00 | 4.676,70 | ,00 | 3.047,03 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' | | | | | | | | | | | |
| 129 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' | 6.510.889,55 | 6.137.066,13 | 373.823,33 | 6.510.889,46 | ,09 | 1.154.502,50 | 1.142.761,44 | 11.740,71 | 1.154.502,15 | ,35 | 385.564,04 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 6.510.889,55 | 6.137.066,13 | 373.823,33 | 6.510.889,46 | ,09 | 1.154.502,50 | 1.142.761,44 | 11.740,71 | 1.154.502,15 | ,35 | 385.564,04 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CONVEGNI, CONGRESSI, CONFERENZE E MANIFESTAZIONI SCIENTIFICHE. SPESE PER L'OSPITALITA' DI DELEGAZIONI SCIENTIFICHE | | | | | | | | | | | |
| 131 | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CONVEGNI, CONGRESSI, CONFERENZE E MANIFESTAZIONI SCIENTIFICHE. SPESE PER L'OSPITALITA' DI DELEGAZIONI SCIENTIFICHE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 006 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'UNITA' ORGANIZZATIVA GESTIONE TECNICA E PATRIMONIO IMMOBILIARE | | | | | | | | | | | |
| 137 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'UNITA' ORGANIZZATIVA GESTIONE TECNICA E PATRIMONIO IMMOBILIARE | 1.300.000,00 | 494.092,09 | 801.120,58 | 1.295.212,67 | 4.787,33 | 1.007.980,86 | 966.575,38 | 35.219,80 | 1.001.795,18 | 6.185,68 | 836.340,38 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 1.300.000,00 | 494.092,09 | 801.120,58 | 1.295.212,67 | 4.787,33 | 1.007.980,86 | 966.575,38 | 35.219,80 | 1.001.795,18 | 6.185,68 | 836.340,38 |
| | CAPITOLO 010 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PUBBLICITA', PER BANDI DI GARA | | | | | | | | | | | |
| 150 | SPESE PER PUBBLICITA', PER BANDI DI GARA | 35.000,00 | 34.991,04 | ,00 | 34.991,04 | 8,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | 35.000,00 | 34.991,04 | ,00 | 34.991,04 | 8,96 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO, COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E LE INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DI CONSIGLI, COMITATI E COMMISSIONI | | | | | | | | | | | |
| 153 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO, COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E LE INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DI CONSIGLI, COMITATI E COMMISSIONI | 27.997,00 | 8.802,65 | 6.588,80 | 15.391,45 | 12.605,55 | 21.148,97 | 8.120,16 | 988,20 | 9.108,36 | 12.040,61 | 7.577,00 |
| Totale | CAPITOLO 012 | 27.997,00 | 8.802,65 | 6.588,80 | 15.391,45 | 12.605,55 | 21.148,97 | 8.120,16 | 988,20 | 9.108,36 | 12.040,61 | 7.577,00 |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER QUOTE ASSOCIATIVE E PER PARTECIPAZIONE A CONVEGNI E CONGRESSI | | | | | | | | | | | |
| 164 | SPESE PER QUOTE ASSOCIATIVE E PER PARTECIPAZIONE A CONVEGNI E CONGRESSI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 015 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER NOLEGGIO ED ESERCIZIO DELLE AUTOVETTURE | | | | | | | | | | | |
| 165 | SPESE PER NOLEGGIO ED ESERCIZIO DELLE AUTOVETTURE | 18.542,00 | 15.321,00 | 768,38 | 16.089,38 | 2.452,62 | 2.616,30 | 2.616,29 | ,00 | 2.616,29 | ,01 | 768,38 |
| Totale | CAPITOLO 016 | 18.542,00 | 15.321,00 | 768,38 | 16.089,38 | 2.452,62 | 2.616,30 | 2.616,29 | ,00 | 2.616,29 | ,01 | 768,38 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 8.344.956,20 | 6.948.182,21 | 1.247.478,20 | 8.195.660,41 | 149.295,79 | 2.258.445,14 | 2.183.763,15 | 47.948,71 | 2.231.711,86 | 26.733,28 | 1.295.426,91 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | *DIFFUSIONE SCIENTIFICA* | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA BIBLIOTECA: ACQUISTO E RILEGATURA DI LIBRI E RIVISTE, SPESE PER PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE | | | | | | | | | | | |
| 125 | SPESE PER LA BIBLIOTECA: ACQUISTO E RILEGATURA DI *LIBRI E RIVISTE, SPESE PER* PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE | 1.056.684,05 | 975.948,54 | 78.334,20 | 1.054.282,74 | 2.401,31 | 39.892,18 | 20.872,55 | 7.550,38 | 28.422,93 | 11.469,25 | 85.884,58 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 1.056.684,05 | 975.948,54 | 78.334,20 | 1.054.282,74 | 2.401,31 | 39.892,18 | 20.872,55 | 7.550,38 | 28.422,93 | 11.469,25 | 85.884,58 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER BREVETTI E MARCHI | | | | | | | | | | | |
| 133 | SPESE PER BREVETTI E MARCHI | 180.000,00 | 154.796,80 | 4.058,81 | 158.855,61 | 21.144,39 | 679,12 | ,00 | 679,12 | 679,12 | ,00 | 4.737,93 |
| | Totale CAPITOLO 002 | 180.000,00 | 154.796,80 | 4.058,81 | 158.855,61 | 21.144,39 | 679,12 | ,00 | 679,12 | 679,12 | ,00 | 4.737,93 |
| | Totale CATEGORIA 06 | 1.236.684,05 | 1.130.745,34 | 82.393,01 | 1.213.138,35 | 23.545,70 | 40.571,30 | 20.872,55 | 8.229,50 | 29.102,05 | 11.469,25 | 90.622,51 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 07 | | | | | | | | | | | |
| | DOCUMENTAZIONE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE EDITORIALI DI DOCUMENTAZIONE E DI PUBBLICITA', STAMPE, RIPRODUZIONI, PUBBLICAZIONI, OPUSCOLI, ESTRATTI, TRADUZIONI E REVISIONI TESTI LINGUA STRANIERA | | | | | | | | | | | |
| 126 | SPESE EDITORIALI DI DOCUMENTAZIONE E DI PUBBLICITA', STAMPE, RIPRODUZIONI, PUBBLICAZIONI, OPUSCOLI, ESTRATTI, TRADUZIONI E REVISIONI TESTI LINGUA STRANIERA | 150.000,00 | 106.696,03 | 27.768,43 | 134.464,46 | 15.535,54 | 43.516,68 | 42.387,42 | 1.129,26 | 43.516,68 | ,00 | 28.897,69 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 150.000,00 | 106.696,03 | 27.768,43 | 134.464,46 | 15.535,54 | 43.516,68 | 42.387,42 | 1.129,26 | 43.516,68 | ,00 | 28.897,69 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER TRASMISSIONE DATI | | | | | | | | | | | |
| 135 | SPESE PER TRASMISSIONE DATI | 90.000,00 | 50.121,31 | 39.732,22 | 89.853,53 | 146,47 | 37.277,18 | 32.138,22 | ,00 | 32.138,22 | 5.138,96 | 39.732,22 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 90.000,00 | 50.121,31 | 39.732,22 | 89.853,53 | 146,47 | 37.277,18 | 32.138,22 | ,00 | 32.138,22 | 5.138,96 | 39.732,22 |
| Totale | CATEGORIA 07 | 240.000,00 | 156.817,34 | 67.500,65 | 224.317,99 | 15.682,01 | 80.793,86 | 74.525,64 | 1.129,26 | 75.654,90 | 5.138,96 | 68.629,91 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 08 | | | | | | | | | | | |
| | CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI, SANGUE E SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | | | | | | | | | | | |
| 141 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | 2.624.951,84 | 1.530.579,65 | 590.105,68 | 2.120.685,33 | 504.266,51 | 2.220.097,65 | 1.564.165,57 | 595.982,15 | 2.160.147,72 | 59.949,93 | 1.186.087,83 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 2.624.951,84 | 1.530.579,65 | 590.105,68 | 2.120.685,33 | 504.266,51 | 2.220.097,65 | 1.564.165,57 | 595.982,15 | 2.160.147,72 | 59.949,93 | 1.186.087,83 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE | | | | | | | | | | | |
| 143 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE | 4.392.974,30 | 1.784.770,70 | 1.014.301,74 | 2.799.072,44 | 1.593.901,86 | 583.097,05 | 351.849,33 | 91.047,99 | 442.897,32 | 140.199,73 | 1.105.349,73 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 4.392.974,30 | 1.784.770,70 | 1.014.301,74 | 2.799.072,44 | 1.593.901,86 | 583.097,05 | 351.849,33 | 91.047,99 | 442.897,32 | 140.199,73 | 1.105.349,73 |

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 08 | | | | | | | | | | | | |
| | CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI, SANGUE E SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | | |
| 130 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE | | 1.875.685,74 | 554.331,22 | 84.803,19 | 639.134,41 | 1.236.551,33 | 48.349,60 | 47.317,66 | ,00 | 47.317,66 | 1.031,94 | 84.803,19 |
| | Totale | CAPITOLO 003 | 1.875.685,74 | 554.331,22 | 84.803,19 | 639.134,41 | 1.236.551,33 | 48.349,60 | 47.317,66 | ,00 | 47.317,66 | 1.031,94 | 84.803,19 |
| | | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | CNT - SPESE PER L'ATTUAZIONE DI QUANTO PREVISTO L.166/2009 | | | | | | | | | | | | |
| 142 | CNT - SPESE PER L'ATTUAZIONE DI QUANTO PREVISTO L.166/2009 | | 4.704.037,38 | 1.714.539,79 | 216.281,25 | 1.930.821,04 | 2.773.216,34 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 216.281,25 |
| | Totale | CAPITOLO 004 | 4.704.037,38 | 1.714.539,79 | 216.281,25 | 1.930.821,04 | 2.773.216,34 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 216.281,25 |
| | Totale | CATEGORIA 08 | 13.597.649,26 | 5.584.221,36 | 1.905.491,86 | 7.489.713,22 | 6.107.936,04 | 2.851.544,30 | 1.963.332,56 | 687.030,14 | 2.650.362,70 | 201.181,60 | 2.592.522,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 09 | | | | | | | | | | | |
| | RICONOSCIMENTO AI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | |
| 156 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 36.364,13 | 33.096,41 | 3.249,00 | 36.345,41 | 18,72 | 3.249,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 36.364,13 | 33.096,41 | 3.249,00 | 36.345,41 | 18,72 | 3.249,00 |
| Totale | CATEGORIA 09 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 36.364,13 | 33.096,41 | 3.249,00 | 36.345,41 | 18,72 | 3.249,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 10 | | | | | | | | | | | |
| | EDUCAZIONE SANITARIA E FORMAZIONE PROFESSIONALE NON DIPENDENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CORSI DI FORMAZIONE E DI AGGIORNAMENTO PER IL PERSONALE DELL'AREA DI SANITA' PUBBLICA | | | | | | | | | | | |
| 140 | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CORSI DI FORMAZIONE E DI AGGIORNAMENTO PER IL PERSONALE DELL'AREA DI SANITA' PUBBLICA | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 10 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 11 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER STUDI, INDAGINI E RILEVAZIONI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL CONTROLLO E L'ASSICURAZIONE DI QUALITA' NONCHE' RICERCA E SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA | | | | | | | | | | | |
| 115 | SPESE PER IL CONTROLLO E L'ASSICURAZIONE DI QUALITA' NONCHE' RICERCA E SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 91.570,43 | 63.367,72 | 24.132,97 | 87.500,69 | 4.069,74 | 24.132,97 |
| Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 91.570,43 | 63.367,72 | 24.132,97 | 87.500,69 | 4.069,74 | 24.132,97 |
| Totale | CATEGORIA 11 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 91.570,43 | 63.367,72 | 24.132,97 | 87.500,69 | 4.069,74 | 24.132,97 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 119.209.586,26 | 105.187.097,17 | 6.299.604,51 | 111.486.701,68 | 7.722.884,58 | 9.355.210,13 | 8.190.370,62 | 819.051,13 | 9.009.421,75 | 345.788,38 | 7.118.655,64 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PRESTAZIONI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | | | | | | | | | | | |
| 158 | SPESE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | 37.256,82 | ,00 | ,00 | ,00 | 37.256,82 | 15.000,00 | ,00 | 15.000,00 | 15.000,00 | ,00 | 15.000,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 37.256,82 | ,00 | ,00 | ,00 | 37.256,82 | 15.000,00 | ,00 | 15.000,00 | 15.000,00 | ,00 | 15.000,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PRESTAZIONI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | | | | | | | | | | | |
| 121 | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | 267.304,61 | 145.862,70 | 25.027,13 | 170.889,83 | 96.414,78 | 187.614,43 | 76.743,78 | 88.386,55 | 165.130,33 | 22.484,10 | 113.413,68 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 267.304,61 | 145.862,70 | 25.027,13 | 170.889,83 | 96.414,78 | 187.614,43 | 76.743,78 | 88.386,55 | 165.130,33 | 22.484,10 | 113.413,68 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 304.561,43 | 145.862,70 | 25.027,13 | 170.889,83 | 133.671,60 | 202.614,43 | 76.743,78 | 103.386,55 | 180.130,33 | 22.484,10 | 128.413,68 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI FINANZIARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI PER IL CONTRATTO DI MUTUO SOTTOSCRITTO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI | | | | | | | | | | | |
| 159 | ONERI PER IL CONTRATTO DI MUTUO SOTTOSCRITTO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI TRIBUTARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER IRAP | | | | | | | | | | | |
| 103 | SOMME DOVUTE PER IRAP | 5.929.818,95 | 5.085.918,78 | 804.051,59 | 5.889.970,37 | 39.848,58 | 814.264,42 | 810.922,13 | 84,00 | 811.006,13 | 3.258,29 | 804.135,59 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 5.929.818,95 | 5.085.918,78 | 804.051,59 | 5.889.970,37 | 39.848,58 | 814.264,42 | 810.922,13 | 84,00 | 811.006,13 | 3.258,29 | 804.135,59 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | VERSAMENTI IVA, COMPRESI QUELLI PER ACQUISTO DI BENI NELL'AREA COMUNITARIA | | | | | | | | | | | |
| 155 | VERSAMENTI IVA, COMPRESI QUELLI PER ACQUISTO DI BENI NELL'AREA COMUNITARIA | 500.000,00 | 233.430,64 | 7.231,21 | 240.661,85 | 259.338,15 | 9.730,29 | 1.906,47 | ,00 | 1.906,47 | 7.823,82 | 7.231,21 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 500.000,00 | 233.430,64 | 7.231,21 | 240.661,85 | 259.338,15 | 9.730,29 | 1.906,47 | ,00 | 1.906,47 | 7.823,82 | 7.231,21 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER ICI (EURO) | | | | | | | | | | | |
| 183 | SOMME DOVUTE PER ICI | 100.000,00 | 2.993,00 | ,00 | 2.993,00 | 97.007,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 100.000,00 | 2.993,00 | ,00 | 2.993,00 | 97.007,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI TRIBUTARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER IRES | | | | | | | | | | | |
| 186 | SOMME DOVUTE PER IRES | 5.000,00 | 292,00 | ,00 | 292,00 | 4.708,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 5.000,00 | 292,00 | ,00 | 292,00 | 4.708,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 6.534.818,95 | 5.322.634,42 | 811.282,80 | 6.133.917,22 | 400.901,73 | 823.994,71 | 812.828,60 | 84,00 | 812.912,60 | 11.082,11 | 811.366,80 |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | POSTE CORRETTIVE E COMPENSATIVE DI ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RESTITUZIONE SOMME INDEBITAMENTE VERSATE IN TESORERIA | | | | | | | | | | | |
| 170 | RESTITUZIONE SOMME INDEBITAMENTE VERSATE IN TESORERIA | 50.000,00 | 49.628,75 | ,00 | 49.628,75 | 371,25 | 35.796,67 | 35.796,67 | ,00 | 35.796,67 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 50.000,00 | 49.628,75 | ,00 | 49.628,75 | 371,25 | 35.796,67 | 35.796,67 | ,00 | 35.796,67 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 50.000,00 | 49.628,75 | ,00 | 49.628,75 | 371,25 | 35.796,67 | 35.796,67 | ,00 | 35.796,67 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LITI, ARBITRAGGI, RISARCIMENTI ED ACCESSORI | | | | | | | | | | | |
| 180 | SPESE PER LITI, ARBITRAGGI, RISARCIMENTI ED ACCESSORI | 30.000,00 | 22.566,92 | ,00 | 22.566,92 | 7.433,08 | 400,46 | ,00 | ,00 | ,00 | 400,46 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 30.000,00 | 22.566,92 | ,00 | 22.566,92 | 7.433,08 | 400,46 | ,00 | ,00 | ,00 | 400,46 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | FONDO DI RISERVA PER LE SPESE IMPREVISTE | | | | | | | | | | | |
| 181 | FONDO DI RISERVA PER LE SPESE IMPREVISTE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | RIDUZIONE 10% FONDO ACCESSORIO (L.133/2008) | | | | | | | | | | | |
| 182 | RIDUZIONE 10% FONDO ACCESSORIO (L.133/2008) | 911.388,00 | 911.388,00 | ,00 | 911.388,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 911.388,00 | 911.388,00 | ,00 | 911.388,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | FONDO PER MAGGIORI SPESE | | | | | | | | | | | |
| 184 | FONDO PER MAGGIORI SPESE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 004 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 009 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE FINANZIATE CON IL 5 X MILLE | | | | | | | | | | | |
| 189 | SPESE FINANZIATE CON IL 5 X MILLE | 129.798,92 | 755,60 | 128.244,40 | 129.000,00 | 798,92 | 174.967,56 | 97.045,44 | 77.922,12 | 174.967,56 | ,00 | 206.166,52 |
| Totale | CAPITOLO 009 | 129.798,92 | 755,60 | 128.244,40 | 129.000,00 | 798,92 | 174.967,56 | 97.045,44 | 77.922,12 | 174.967,56 | ,00 | 206.166,52 |
| Totale | CATEGORIA 06 | 1.071.186,92 | 934.710,52 | 128.244,40 | 1.062.954,92 | 8.232,00 | 175.368,02 | 97.045,44 | 77.922,12 | 174.967,56 | 400,46 | 206.166,52 |
| Totale | AGGREGATO 02 | 7.960.567,30 | 6.452.836,39 | 964.554,33 | 7.417.390,72 | 543.176,58 | 1.237.773,83 | 1.022.414,49 | 181.392,67 | 1.203.807,16 | 33.966,67 | 1.145.947,00 |
| Totale | TITOLO 1 | 127.170.153,56 | 111.639.933,56 | 7.264.158,84 | 118.904.092,40 | 8.266.061,16 | 10.592.983,96 | 9.212.785,11 | 1.000.443,80 | 10.213.228,91 | 379.755,05 | 8.264.602,64 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 - N. 141) | | | | | | | | | | | |
| 501 | SPESE PER PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 - N. 141) | 2.641.160,00 | 220.742,12 | 276.175,55 | 496.917,67 | 2.144.242,33 | 2.833.446,95 | 1.426.522,71 | 598.928,27 | 2.025.450,98 | 807.995,97 | 875.103,82 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 2.641.160,00 | 220.742,12 | 276.175,55 | 496.917,67 | 2.144.242,33 | 2.833.446,95 | 1.426.522,71 | 598.928,27 | 2.025.450,98 | 807.995,97 | 875.103,82 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA FINALIZZATA DLgs 502/92 | | | | | | | | | | | |
| 502 | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA FINALIZZATA DLgs 502/92 | 6.155.133,24 | 946.033,52 | 794.510,66 | 1.740.544,18 | 4.414.589,06 | 6.250.123,85 | 1.677.165,70 | 3.192.217,97 | 4.869.383,67 | 1.380.740,18 | 3.986.728,63 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 6.155.133,24 | 946.033,52 | 794.510,66 | 1.740.544,18 | 4.414.589,06 | 6.250.123,85 | 1.677.165,70 | 3.192.217,97 | 4.869.383,67 | 1.380.740,18 | 3.986.728,63 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART.92 ,COMMA 4, L. 388/00) | | | | | | | | | | | |
| 503 | SPESE PER PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART.92 ,COMMA 4, L. 388/00) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 47.719,31 | ,00 | 9.272,85 | 9.272,85 | 38.446,46 | 9.272,85 |
| Totale | CAPITOLO 003 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 47.719,31 | ,00 | 9.272,85 | 9.272,85 | 38.446,46 | 9.272,85 |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE RELATIVE AL BANDO DEL PROGETTO NAZIONALE AIDS | | | | | | | | | | | |
| 506 | SPESE RELATIVE AL BANDO DEL PROGETTO NAZIONALE AIDS | 3.076.213,44 | 1.125.358,03 | 664.149,41 | 1.789.507,44 | 1.286.706,00 | 900.160,53 | 769.717,36 | 95.321,53 | 865.038,89 | 35.121,64 | 759.470,94 |
| Totale | CAPITOLO 005 | 3.076.213,44 | 1.125.358,03 | 664.149,41 | 1.789.507,44 | 1.286.706,00 | 900.160,53 | 769.717,36 | 95.321,53 | 865.038,89 | 35.121,64 | 759.470,94 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | SPERIMENTAZIONE VACCINO ANTI-HIV | | | | | | | | | | | |
| 507 | SPERIMENTAZIONE VACCINO ANTI-HIV | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 494.151,86 | 207.078,01 | 49.612,21 | 256.690,22 | 237.461,64 | 49.612,21 |
| Totale | CAPITOLO 006 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 494.151,86 | 207.078,01 | 49.612,21 | 256.690,22 | 237.461,64 | 49.612,21 |
| | CAPITOLO 007 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| 508 | SPESE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | 41.690.777,58 | 11.361.908,76 | 9.114.342,58 | 20.476.251,34 | 21.214.526,24 | 26.772.789,80 | 8.657.185,21 | 11.884.973,55 | 20.542.158,76 | 6.230.631,04 | 20.999.316,13 |
| Totale | CAPITOLO 007 | 41.690.777,58 | 11.361.908,76 | 9.114.342,58 | 20.476.251,34 | 21.214.526,24 | 26.772.789,80 | 8.657.185,21 | 11.884.973,55 | 20.542.158,76 | 6.230.631,04 | 20.999.316,13 |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA ITALIA-USA | | | | | | | | | | | |
| 512 | ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA ITALIA-USA | 935.241,94 | 247.143,22 | 85.066,40 | 332.209,62 | 603.032,32 | 3.264.901,05 | 1.710.749,81 | 678.064,19 | 2.388.814,00 | 876.087,05 | 763.130,59 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 935.241,94 | 247.143,22 | 85.066,40 | 332.209,62 | 603.032,32 | 3.264.901,05 | 1.710.749,81 | 678.064,19 | 2.388.814,00 | 876.087,05 | 763.130,59 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2<br>SPESE IN CONTO CAPITALE<br>AGGREGATO 01<br>INVESTIMENTI<br>CATEGORIA 01<br>INVESTIMENTI IN RICERCA<br>CAPITOLO 009<br>SPESE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | | | | | | | | | | | |
| 513 | SPESE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 229.953,43 | 75.000,00 | 102.273,39 | 177.273,39 | 52.680,04 | 102.273,39 |
| Totale | CAPITOLO 009 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 229.953,43 | 75.000,00 | 102.273,39 | 177.273,39 | 52.680,04 | 102.273,39 |
| | CAPITOLO 010<br>SPESE RELATIVE AL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCHE SPERIMENTALI E CLINICHE SULLE CELLULE STAMINALI UMANE POST-NATALI | | | | | | | | | | | |
| 515 | SPESE RELATIVE AL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCHE SPERIMENTALI E CLINICHE SULLE CELLULE STAMINALI UMANE POST-NATALI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 25.041,75 | ,00 | ,00 | ,00 | 25.041,75 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 25.041,75 | ,00 | ,00 | ,00 | 25.041,75 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DALL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | | | | | | | | | | | |
| 521 | SPESE DERIVANTI DALL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | 20.104.483,81 | 4.467.434,74 | 3.957.313,77 | 8.424.748,51 | 11.679.735,30 | 15.414.473,71 | 5.952.565,90 | 7.426.362,99 | 13.378.928,89 | 2.035.544,82 | 11.383.676,76 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 20.104.483,81 | 4.467.434,74 | 3.957.313,77 | 8.424.748,51 | 11.679.735,30 | 15.414.473,71 | 5.952.565,90 | 7.426.362,99 | 13.378.928,89 | 2.035.544,82 | 11.383.676,76 |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12) | | | | | | | | | | | |
| 523 | SPESE A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 |
| Totale | CAPITOLO 014 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA CORRENTE FINANZIATA CON L'1% FSN E PER RICERCA INTRAMURARIA | | | | | | | | | | | |
| 524 | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA CORRENTE FINANZIATA CON L'1% FSN E PER RICERCA INTRAMURARIA | 15.403.900,00 | 4.903.336,89 | 3.646.134,80 | 8.549.471,69 | 6.854.428,31 | 4.475.441,55 | 3.414.635,70 | 626.123,38 | 4.040.759,08 | 434.682,47 | 4.272.258,18 |
| Totale | CAPITOLO 015 | 15.403.900,00 | 4.903.336,89 | 3.646.134,80 | 8.549.471,69 | 6.854.428,31 | 4.475.441,55 | 3.414.635,70 | 626.123,38 | 4.040.759,08 | 434.682,47 | 4.272.258,18 |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO MALATTIE RARE - PROGETTO ITALIA -USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 526 | SPESE PER IL PROGETTO MALATTIE RARE - PROGETTO ITALIA -USA DEL 4 APRILE 2003 | 594.005,00 | 524,60 | 777,40 | 1.302,00 | 592.703,00 | 1.104.570,11 | 421.192,62 | 31.777,52 | 452.970,14 | 651.599,97 | 32.554,92 |
| Totale | CAPITOLO 016 | 594.005,00 | 524,60 | 777,40 | 1.302,00 | 592.703,00 | 1.104.570,11 | 421.192,62 | 31.777,52 | 452.970,14 | 651.599,97 | 32.554,92 |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO ONCOLOGIA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 527 | SPESE PER IL PROGETTO ONCOLOGIA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | 1.188,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.188,00 | 1.332.634,62 | 366.273,31 | 251.215,53 | 617.488,84 | 715.145,78 | 251.215,53 |
| Totale | CAPITOLO 017 | 1.188,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.188,00 | 1.332.634,62 | 366.273,31 | 251.215,53 | 617.488,84 | 715.145,78 | 251.215,53 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | *INVESTIMENTI IN RICERCA* | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTO MALATTIE INFETTIVE DI GRANDE RILIEVO SOCIALE E DI POSSIBILE UTILIZZO COME ARMI NON CONVENZIONALI - PROBLEMI DI SALUTE PUBBLICA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 528 | SPESE PER PROGETTO MALATTIE INFETTIVE DI GRANDE RILIEVO SOCIALE E DI POSSIBILE UTILIZZO COME ARMI NON CONVENZIONALI - PROBLEMI DI SALUTE PUBBLICA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 237.173,09 | ,00 | 22.711,40 | 22.711,40 | 214.461,69 | 22.711,40 |
| Totale | CAPITOLO 018 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 237.173,09 | ,00 | 22.711,40 | 22.711,40 | 214.461,69 | 22.711,40 |
| | CAPITOLO 019 | | | | | | | | | | | |
| | PROGETTI DI RICERCA SULL'AIDS - COMMISSIONE NAZIONALE AIDS | | | | | | | | | | | |
| 529 | PROGETTI DI RICERCA SULL'AIDS - COMMISSIONE NAZIONALE AIDS | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 31.288,89 | ,00 | 5.869,34 | 5.869,34 | 25.419,55 | 5.869,34 |
| Totale | CAPITOLO 019 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 31.288,89 | ,00 | 5.869,34 | 5.869,34 | 25.419,55 | 5.869,34 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2<br>SPESE IN CONTO CAPITALE<br>AGGREGATO 01<br>INVESTIMENTI<br>CATEGORIA 01<br>INVESTIMENTI IN RICERCA<br>CAPITOLO 020<br>PROGETTI DI RICERCA SU NEOPLASIE, PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, MALATTIE RESPIRATORIE, SALUTE DELLA DONNA, NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, MALATTIE INFETTIVE, TABAGISMO - LETTERA D'INTENTI DEL 28 LUGLIO 2003 TRA I.S.S. E N.I.H. - COOPERAZIONE TRA ISTITU | | | | | | | | | | | |
| 530 | PROGETTI DI RICERCA SU NEOPLASIE, PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, MALATTIE RESPIRATORIE, SALUTE DELLA DONNA, NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, MALATTIE INFETTIVE, TABAGISMO - LETTERA D'INTENTI DEL 28 LUGLIO 2003 TRA I.S.S. E N.I.H. - COOPERAZIONE TRA ISTITU | 86.616,40 | 63.104,40 | 19.343,35 | 82.447,75 | 4.168,65 | 420.370,48 | 94.106,91 | 47.420,77 | 141.527,68 | 278.842,80 | 66.764,12 |
| Totale | CAPITOLO 020 | 86.616,40 | 63.104,40 | 19.343,35 | 82.447,75 | 4.168,65 | 420.370,48 | 94.106,91 | 47.420,77 | 141.527,68 | 278.842,80 | 66.764,12 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 021 | | | | | | | | | | | |
| | PROGETTI DI RICERCA SCIENTIFICA CELLULE STAMINALI - COOPERAZIONE FRA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E NATIONAL ISTITUTE HEALTH | | | | | | | | | | | |
| 531 | PROGETTI DI RICERCA SCIENTIFICA CELLULE STAMINALI - COOPERAZIONE FRA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E NATIONAL ISTITUTE HEALTH | 795.314,25 | 70.664,25 | 124.950,00 | 195.614,25 | 599.700,00 | 602.030,02 | 107.313,72 | 29.077,53 | 136.391,25 | 465.638,77 | 154.027,53 |
| Totale | CAPITOLO 021 | 795.314,25 | 70.664,25 | 124.950,00 | 195.614,25 | 599.700,00 | 602.030,02 | 107.313,72 | 29.077,53 | 136.391,25 | 465.638,77 | 154.027,53 |
| | CAPITOLO 022 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L.289 DEL 27.12.2002 | | | | | | | | | | | |
| 533 | SPESE PER PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L.289 DEL 27.12.2002 | 57.521,34 | ,00 | ,00 | ,00 | 57.521,34 | 247.535,23 | 4.000,00 | 79.222,56 | 83.222,56 | 164.312,67 | 79.222,56 |
| Totale | CAPITOLO 022 | 57.521,34 | ,00 | ,00 | ,00 | 57.521,34 | 247.535,23 | 4.000,00 | 79.222,56 | 83.222,56 | 164.312,67 | 79.222,56 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 023 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI VOLONTARIATO FONDI DI CUI ALL'ART. 56 L. 289 DEL 27.12.2002 | | | | | | | | | | | |
| 534 | SPESE PER PROGETTI VOLONTARIATO FONDI DI CUI ALL'ART. 56 L. 289 DEL 27.12.2002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 160,13 | ,00 | ,00 | ,00 | 160,13 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 023 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 160,13 | ,00 | ,00 | ,00 | 160,13 | ,00 |
| | CAPITOLO 024 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | | | | | | | | | | | |
| 535 | SPESE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | 998.480,38 | ,00 | 59.872,97 | 59.872,97 | 938.607,41 | 2.118.738,86 | 225.549,64 | 1.893.189,22 | 2.118.738,86 | ,00 | 1.953.062,19 |
| Totale | CAPITOLO 024 | 998.480,38 | ,00 | 59.872,97 | 59.872,97 | 938.607,41 | 2.118.738,86 | 225.549,64 | 1.893.189,22 | 2.118.738,86 | ,00 | 1.953.062,19 |
| | CAPITOLO 026 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA CREUTZFELDT-JAKOB | | | | | | | | | | | |
| 541 | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA CREUTZFELDT-JAKOB | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.617,35 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.617,35 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 026 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.617,35 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.617,35 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 028 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | | | | | | | | | | | |
| 546 | SPESE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | 500.000,00 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 | 490.417,51 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 028 | 500.000,00 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 | 490.417,51 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 93.040.035,38 | 23.415.833,02 | 18.742.636,89 | 42.158.469,91 | 50.881.565,47 | 66.833.022,65 | 25.109.056,60 | 27.051.334,28 | 52.160.390,88 | 14.672.631,77 | 45.793.971,17 |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | INFORMATICA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI PRODOTTI INFORMATICI (HARDWARE E SOFTWARE) | | | | | | | | | | | |
| 514 | SPESE PER L'ACQUISTO DI PRODOTTI INFORMATICI (HARDWARE E SOFTWARE) | 650.000,00 | 334.177,69 | 315.822,31 | 650.000,00 | ,00 | 74.899,46 | 71.178,68 | 3.720,75 | 74.899,43 | ,03 | 319.543,06 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 650.000,00 | 334.177,69 | 315.822,31 | 650.000,00 | ,00 | 74.899,46 | 71.178,68 | 3.720,75 | 74.899,43 | ,03 | 319.543,06 |
| Totale | CATEGORIA 02 | 650.000,00 | 334.177,69 | 315.822,31 | 650.000,00 | ,00 | 74.899,46 | 71.178,68 | 3.720,75 | 74.899,43 | ,03 | 319.543,06 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | ACQUISTI IMMOBILI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000: SPESE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE SPESE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | | | | | | | | | | | |
| 509 | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000: SPESE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE SPESE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ACQUISTI DI IMMOBILIZZAZIONI TECNICHE E SCIENTIFICHE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | | | | | | | | | | | |
| 544 | SPESE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | 2.479.050,11 | 375.264,45 | 738.643,91 | 1.113.908,36 | 1.365.141,75 | 315.766,89 | 312.622,86 | 3.144,03 | 315.766,89 | ,00 | 741.787,94 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 2.479.050,11 | 375.264,45 | 738.643,91 | 1.113.908,36 | 1.365.141,75 | 315.766,89 | 312.622,86 | 3.144,03 | 315.766,89 | ,00 | 741.787,94 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 2.479.050,11 | 375.264,45 | 738.643,91 | 1.113.908,36 | 1.365.141,75 | 315.766,89 | 312.622,86 | 3.144,03 | 315.766,89 | ,00 | 741.787,94 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | RIPRISTINI, TRASFORMAZIONI E MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME A CARICO DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| 511 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME A CARICO DELLO STATO | 9.840.042,84 | 353.208,30 | 56.481,11 | 409.689,41 | 9.430.353,43 | 204.676,22 | 225,00 | 204.451,22 | 204.676,22 | ,00 | 260.932,33 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 9.840.042,84 | 353.208,30 | 56.481,11 | 409.689,41 | 9.430.353,43 | 204.676,22 | 225,00 | 204.451,22 | 204.676,22 | ,00 | 260.932,33 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME (5%) A CARICO DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| 510 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88: SOMME (5%) A CARICO DELL'ENTE | 318.975,00 | 32.420,58 | 112.578,85 | 144.999,43 | 173.975,57 | 10.760,59 | ,00 | 10.760,59 | 10.760,59 | ,00 | 123.339,44 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 318.975,00 | 32.420,58 | 112.578,85 | 144.999,43 | 173.975,57 | 10.760,59 | ,00 | 10.760,59 | 10.760,59 | ,00 | 123.339,44 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | RIPRISTINI, TRASFORMAZIONI E MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| 545 | SPESE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.595.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 13.754.017,84 | 385.628,88 | 169.059,96 | 554.688,84 | 13.199.329,00 | 215.436,81 | 225,00 | 215.211,81 | 215.436,81 | ,00 | 384.271,77 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 109.973.140,52 | 24.510.904,04 | 19.966.163,07 | 44.477.067,11 | 65.496.073,41 | 67.439.125,81 | 25.493.083,14 | 27.273.410,87 | 52.766.494,01 | 14.672.631,80 | 47.239.573,94 |
| Totale | TITOLO 2 | 109.973.140,52 | 24.510.904,04 | 19.966.163,07 | 44.477.067,11 | 65.496.073,41 | 67.439.125,81 | 25.493.083,14 | 27.273.410,87 | 52.766.494,01 | 14.672.631,80 | 47.239.573,94 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | IRPEF | | | | | | | | | | | |
| 518 | IRPEF | 22.700.000,00 | 17.324.023,60 | 3.046.944,39 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | 3.186.915,40 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.046.944,39 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 22.700.000,00 | 17.324.023,60 | 3.046.944,39 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | 3.186.915,40 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.046.944,39 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 22.700.000,00 | 17.324.023,60 | 3.046.944,39 | 20.370.967,99 | 2.329.032,01 | 3.186.915,40 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.186.915,40 | ,00 | 3.046.944,39 |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE PREVIDENZIALI E ASSISTENZIALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI | | | | | | | | | | | |
| 519 | SPESE PER RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI | 11.200.000,00 | 7.571.195,96 | 1.163.694,29 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | 1.180.612,40 | 1.180.612,20 | ,20 | 1.180.612,40 | ,00 | 1.163.694,49 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 11.200.000,00 | 7.571.195,96 | 1.163.694,29 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | 1.180.612,40 | 1.180.612,20 | ,20 | 1.180.612,40 | ,00 | 1.163.694,49 |
| Totale | CATEGORIA 02 | 11.200.000,00 | 7.571.195,96 | 1.163.694,29 | 8.734.890,25 | 2.465.109,75 | 1.180.612,40 | 1.180.612,20 | ,20 | 1.180.612,40 | ,00 | 1.163.694,49 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | TRATTENUTE PER CONTO TERZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | | | | | | | | | | | |
| 525 | SPESE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP - E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | 1.600.000,00 | 1.007.406,69 | 122.183,11 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | 104.533,24 | 103.639,17 | 894,07 | 104.533,24 | ,00 | 123.077,18 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.600.000,00 | 1.007.406,69 | 122.183,11 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | 104.533,24 | 103.639,17 | 894,07 | 104.533,24 | ,00 | 123.077,18 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 1.600.000,00 | 1.007.406,69 | 122.183,11 | 1.129.589,80 | 470.410,20 | 104.533,24 | 103.639,17 | 894,07 | 104.533,24 | ,00 | 123.077,18 |

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | FONDO DI ANTICIPAZIONE DEL CASSIERE | | | | | | | | | | | |
| 520 | FONDO DI ANTICIPAZIONE DEL CASSIERE | 1.200.000,00 | 925.000,00 | ,00 | 925.000,00 | 275.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.200.000,00 | 925.000,00 | ,00 | 925.000,00 | 275.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | REGOLARIZZAZIONE PAGAMENTII IGEPA-BDM | | | | | | | | | | | |
| 522 | REGOLARIZZAZIONE PAGAMENTI IGEPA-BDM | 131.000.000,00 | 129.515.000,00 | ,00 | 129.515.000,00 | 1.485.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 131.000.000,00 | 129.515.000,00 | ,00 | 129.515.000,00 | 1.485.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 132.200.000,00 | 130.440.000,00 | ,00 | 130.440.000,00 | 1.760.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 167.700.000,00 | 156.342.626,25 | 4.332.821,79 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | 4.472.061,04 | 4.471.166,77 | 894,27 | 4.472.061,04 | ,00 | 4.333.716,06 |
| Totale | TITOLO 4 | 167.700.000,00 | 156.342.626,25 | 4.332.821,79 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | 4.472.061,04 | 4.471.166,77 | 894,27 | 4.472.061,04 | ,00 | 4.333.716,06 |
| | RIEPILOGO DEI TITOLI | | | | | | | | | | | |
| | TITOLO 1 | 127.170.153,56 | 111.639.933,56 | 7.264.158,84 | 118.904.092,40 | 8.266.061,16 | 10.592.983,96 | 9.212.785,11 | 1.000.443,80 | 10.213.228,91 | 379.755,05 | 8.264.602,64 |
| | TITOLO 2 | 109.973.140,52 | 24.510.904,04 | 19.966.163,07 | 44.477.067,11 | 65.496.073,41 | 67.439.125,81 | 25.493.083,14 | 27.273.410,87 | 52.766.494,01 | 14.672.631,80 | 47.239.573,94 |
| | TITOLO 4 | 167.700.000,00 | 156.342.626,25 | 4.332.821,79 | 160.675.448,04 | 7.024.551,96 | 4.472.061,04 | 4.471.166,77 | 894,27 | 4.472.061,04 | ,00 | 4.333.716,06 |
| TOTALE GENERALE DELLA SPESA | | 404.843.294,08 | 292.493.463,85 | 31.563.143,70 | 324.056.607,55 | 80.786.686,53 | 82.504.170,81 | 39.177.035,02 | 28.274.748,94 | 67.451.783,96 | 15.052.386,85 | 59.837.892,64 |

## BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2013

| STATO PATRIMONIALE | Anno 2013 | Anno 2012 |
|---|---|---|
| ATTIVITA' | | |
| A) CREDITI VERSO SOCI PER VERSAMENTI ANCORA DOVUTI | - | - |
| B) IMMOBILIZZAZIONI | | |
| *I) IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI* | | |
| 1) COSTI DI IMPIANTO E DI AMPLIAMENTO | - | - |
| 2) COSTI DI RICERCA, DI SVILUPPO E DI PUBBLICITA' | - | - |
| 3) DIRITTI DI BREVETTO INDUSTRIALE E DIRITTI DI UTILIZZAZIONE DELLE OPERE DELL'IN | 84.662 | 149.491 |
| 4) CONCESSIONI, LICENZE, MARCHI E DIRITTI SIMILI | - | - |
| 5) AVVIAMENTO | - | - |
| 6) IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | - | - |
| 7) ALTRE | 1.894.352 | 2.229.229 |
| *TOTALE ( I )* | 1.979.014 | 2.378.720 |
| *II) IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI* | | |
| 1) TERRENI E FABBRICATI | 12.585.133 | 13.101.896 |
| 2) IMPIANTI E MACCHINARIO | 12.806.998 | 13.922.055 |
| 3) ATTREZZATURE INDUSTRIALI / COMMERCIALI | 2.355.079 | 2.703.797 |
| 4) ALTRI BENI | 11.628.549 | 12.358.411 |
| 5) IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | - | - |
| 6) BENI DEL DEMANIO NATURALE | - | - |
| 7) BENI DEL DEMANIO ARTIFICIALE | - | - |
| *TOTALE ( II )* | 39.375.759 | 42.086.159 |
| *III) IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE* | | |
| 1) PARTECIPAZIONI IN | 40.000 | 40.000 |
| 2) CREDITI | 36.900 | 36.900 |
| 3) ALTRI TITOLI | | - |
| *TOTALE ( III )* | 76.900 | 76.900 |
| TOTALE IMMOBILIZZAZIONI ( B ) | 41.431.673 | 44.541.779 |
| C) ATTIVO CIRCOLANTE | | |
| *I) RIMANENZE* | | |
| 1) MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE E DI CONSUMO | 163.637 | 168.852 |
| 2) PRODOTTI IN CORSO DI LAVORAZIONE E SEMILAVORATI | - | - |
| 3) LAVORI IN CORSO SU ORDINAZIONI | 218.186.439 | 212.159.170 |
| 4) PRODOTTI FINITI E MERCI | - | - |
| 5) ACCONTI | - | - |
| *TOTALE ( I )* | 218.350.076 | 212.328.022 |
| *II) CREDITI* | | |
| 1) VERSO CLIENTI | 1.138.864 | 1.953.314 |
| 2) VERSO IMPRESE CONTROLLATE E COLLEGATE | - | - |
| 3) VERSO ALTRI | 22.772.301 | 25.297.419 |
| *TOTALE CREDITI* | 23.911.165 | 27.250.733 |
| FONDO SVALUTAZIONE CREDITI | - | - |
| *TOTALE ( II )* | 23.911.165 | 27.250.733 |
| *III) ATTIVITA' FINANZIARIE* | | |
| 1) PARTECIPAZIONI IN IMPRESE CONTROLLATE E COLLEGATE | - | - |
| 2) ALTRE PARTECIPAZIONI | - | - |
| 3) ALTRI TITOLI | - | - |
| *TOTALE ( III )* | - | - |
| *IV) DISPONIBILITA' LIQUIDE* | | |
| 1) DISPONIBILITA' PRESSO IL TESORIERE E LA TESORERIA | 41.912.298 | 49.674.281 |
| 2) DEPOSITI BANCARI E POSTALI | - | - |
| 3) ASSEGNI | - | - |
| 4) DENARO E VALORI IN CASSA | - | - |
| 5) CONTI TRANSITORI DI LIQUIDITA' | - | - |
| *TOTALE ( IV )* | 41.912.298 | 49.674.281 |
| TOTALE ATTIVO CIRCOLANTE ( C ) | 284.173.539 | 289.253.036 |
| D) RATEI E RISCONTI CON SEPARATA INDICAZIONE DEL DISAGGIO SUI PRESTITI | | |
| 1) RATEI ATTIVI | - | - |
| 2) RISCONTI ATTIVI | 229.096 | 153.703 |
| 3) ALTRI RATEI E RISCONTI ATTIVI | 18.104 | - |
| TOTALE RATEI E RISCONTI ( D ) | 247.200 | 153.703 |
| TOTALE ATTIVITA' ( A+B+C+D ) | 325.852.412 | 333.948.518 |

## BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2013

| STATO PATRIMONIALE | Anno 2013 | Anno 2012 |
|---|---|---|
| **PASSIVITA' E PATRIMONIO NETTO** | | |
| | | |
| **A) PATRIMONIO NETTO** | | |
| I) FONDO DI DOTAZIONE | 91.099.669 | 91.099.669 |
| II) RISERVE OBBLIGATORIE E DERIVANTI DALLA LEGGE | - | - |
| III) RISERVE DI RIVALUTAZIONE | - | - |
| IV) CONTRIBUTI A FONDO PERDUTO | - | - |
| V) CONTRIBUTI PER RIPIANO DISAVANZI | - | - |
| VI) CONTRIBUTI IN CONTO CAPITALE | 3.648.746 | 4.618.327 |
| VII) ALTRE RISERVE | - | - |
| VIII) UTILI ( PERDITE ) PORTATI A NUOVO | (17.320.029) | (17.366.020) |
| IX) RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO | (3.798.821) | 45.990 |
| X) ARROTONDAMENTO PER STAMPA BILANCIO | (4) | 3 |
| **TOTALE ( A )** | **73.629.561** | **78.397.969** |
| | | |
| **B) FONDI PER RISCHI ED ONERI** | | |
| 1) FONDI DI TRATTAMENTO DI QUIESCENZA E OBBLIGHI SIMILI | - | - |
| 2) FONDI PER IMPOSTE | - | - |
| 3) ALTRI ACCANTONAMENTI | - | - |
| **TOTALE ( B )** | - | - |
| | | |
| **C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO** | | |
| 1) FONDO TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO | - | - |
| **TOTALE ( C )** | - | - |
| | | |
| **D) DEBITI** | | |
| 1) PRESTITI OBBLIGAZIONARI | - | - |
| 3) DEBITI VERSO BANCHE | - | - |
| 4) DEBITI VERSO ALTRI FINANZIATORI | - | - |
| 5) ACCONTI | 232.488.107 | 233.986.112 |
| 6) DEBITI VERSO FORNITORI | 7.328.429 | 7.338.232 |
| 7) DEBITI RAPPRESENTATI DA TITOLI DI CREDITO | - | - |
| 8) DEBITI VERSO IMPRESE CONTROLLATE | - | - |
| 9) DEBITI VERSO IMPRESE COLLEGATE | - | - |
| 10) DEBITI VERSO LO STATO ED ALTRI SOGGETTI PUBBLICI | - | 4.500 |
| 11) DEBITI TRIBUTARI | 4.012.030 | 4.169.492 |
| 12) DEBITI VERSO ISTITUTI DI PREVIDENZA E DI SICUREZZA SOCIALE | 3.999.785 | 4.635.428 |
| 13) ALTRI DEBITI | 210.258 | 229.506 |
| **TOTALE ( D )** | **248.038.609** | **250.363.270** |
| | | |
| **E) RATEI E RISCONTI CON SEPARATA INDICAZIONE DELL'AGGIO SUI PRESTITI** | | |
| 1) RATEI PASSIVI | 59.920 | 21.874 |
| 2) RISCONTI PASSIVI | 734.989 | 1.561.814 |
| 3) ALTRI RATEI E RISCONTI PASSIVI | 3.389.333 | 3.603.591 |
| **TOTALE ( E )** | **4.184.242** | **5.187.279** |
| | | |
| **TOTALE PASSIVITA' ( A+B+C+D+E )** | **325.852.412** | **333.948.518** |
| | | |
| **CONTI D'ORDINE DELL'ATTIVO** | | |
| A) CONTI D'ORDINE ATTIVI | - | **23.874** |
| | | |
| **CONTI D'ORDINE DEL PASSIVO** | | |
| A) CONTI D'ORDINE PASSIVI | - | **23.874** |

## BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2013

| CONTO ECONOMICO | Anno 2013 | Anno 2012 |
|---|---|---|
| A) VALORE DELLA PRODUZIONE | | |
| 1) PRESTAZIONI A TERZI | 3.094.024 | 3.408.716 |
| 2) TRASFERIMENTI A COPERTURA DI SPESE CORRENTI | 105.938.395 | 110.034.897 |
| 3) PROVENTI DA UTILIZZO CONTRIB.RICERCA E GEST.SPECIALI | 51.218.314 | 49.499.761 |
| 4) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO DI ESECUZIONE | 6.116.225 | 15.871.814 |
| 5) ALTRI RICAVI E PROVENTI | 1.461.827 | 3.519.125 |
| TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE ( A ) | 167.828.785 | 182.334.313 |
| | | |
| B) COSTI DELLA PRODUZIONE | | |
| 6) PER MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E DI MERCI | 8.143.809 | 9.173.871 |
| 7) PRESTAZIONI DI SERVIZI DA TERZI | 23.504.783 | 25.854.460 |
| 8) PER GODIMENTO DI BENI DI TERZI | 843.129 | 951.076 |
| 9) PER IL PERSONALE | 108.017.622 | 108.398.908 |
| 10) AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | 6.645.466 | 9.350.273 |
| 11) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E MERCI | 5.214 | 49.432 |
| 12) ACCANTONAMENTI PER RISCHI | - | - |
| 13) ALTRI ACCANTONAMENTI | - | - |
| 14) ONERI DIVERSI DI GESTIONE | 17.016.312 | 21.299.572 |
| TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE ( B ) | 164.176.335 | 175.077.592 |
| | | |
| DIFFERENZA FRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZIONE ( A - B ) | 3.652.450 | 7.256.721 |
| | | |
| C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI | | |
| 15) PROVENTI DA PARTECIPAZIONI | - | - |
| 16) ALTRI PROVENTI FINANZIARI | 10.657 | 24.778 |
| 17) INTERESSI E ALTRI ONERI FINANZIARI | (2.250) | (4.529) |
| 17-bis ) UTILI E PERDITE SU CAMBI | 62.415 | 23.152 |
| TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI ( 15 + 16 - 17 +-17 bis) | 70.822 | 43.401 |
| | | |
| D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE | | |
| 18) RIVALUTAZIONI | - | - |
| 19) SVALUTAZIONI | - | - |
| TOTALE RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE ( 18 - 19 ) | - | - |
| | | |
| E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI | | |
| 20) PROVENTI | 596.107 | 666.566 |
| 21) ONERI | (859.843) | (673.589) |
| TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE ( 20 - 21 ) | (263.736) | (7.023) |
| | | |
| RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE ( A - B +/- C +/- D +/- E ) | 3.459.536 | 7.293.099 |
| | | |
| 22) IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO | (7.258.357) | (7.247.109) |
| RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO | (3.798.821) | 45.990 |

## BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2013

| CONTO ECONOMICO | Anno 2013 | Anno 2013 Att.Comm. |
|---|---|---|
| **A) VALORE DELLA PRODUZIONE** | | |
| 1) PRESTAZIONI A TERZI | 3.094.024 | 108.996 |
| 2) TRASFERIMENTI A COPERTURA DI SPESE CORRENTI | 105.938.395 | - |
| 3) PROVENTI DA UTILIZZO CONTRIB.RICERCA E GEST.SPECIALI | 51.218.314 | - |
| 4) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO DI ESECUZIONE | 6.116.225 | - |
| 6) ALTRI RICAVI E PROVENTI | 1.461.827 | 3.600 |
| **TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE ( A )** | **167.828.785** | **112.596** |
| | | |
| **B) COSTI DELLA PRODUZIONE** | | |
| 6) PER MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E DI MERCI | 8.143.809 | - |
| 7) PRESTAZIONI DI SERVIZI DA TERZI | 23.504.783 | 46.286 |
| 8) PER GODIMENTO DI BENI DI TERZI | 843.129 | 51 |
| 9) PER IL PERSONALE | 108.017.622 | 98.747 |
| 10) AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | 6.645.466 | - |
| 11) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E MERCI | 5.214 | - |
| 12) ACCANTONAMENTI PER RISCHI | - | - |
| 13) ALTRI ACCANTONAMENTI | - | - |
| 14) ONERI DIVERSI DI GESTIONE | 17.016.312 | 151.052 |
| **TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE ( B )** | **164.176.335** | **296.136** |
| | | |
| **DIFFERENZA FRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZIONE ( A - B )** | **3.652.450** | **(183.540)** |
| | | |
| **C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI** | | |
| 15) PROVENTI DA PARTECIPAZIONI | - | - |
| 16) ALTRI PROVENTI FINANZIARI | 10.657 | - |
| 17) INTERESSI E ALTRI ONERI FINANZIARI | (2.250) | - |
| 17-bis ) UTILI E PERDITE SU CAMBI | 62.415 | (239) |
| **TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI ( 15 + 16 - 17 +-17 bis)** | **70.822** | **(239)** |
| | | |
| **D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE** | | |
| 18) RIVALUTAZIONI | - | - |
| 19) SVALUTAZIONI | - | - |
| **TOTALE RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE ( 18 - 19 )** | **-** | **-** |
| | | |
| **E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI** | | |
| 20) PROVENTI | 596.107 | 11.765 |
| 21) ONERI | (859.843) | (21.183) |
| **TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE ( 20 - 21 )** | **(263.736)** | **(9.418)** |
| | | |
| **RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE ( A - B +/- C +/- D +/- E )** | **3.459.536** | **(193.197)** |
| | | |
| 22) IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO | (7.258.357) | (5.548) |
| **RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO** | **(3.798.821)** | **(198.745)** |

PAGINA BIANCA

# NOTA INTEGRATIVA
# AL BILANCIO D'ESERCIZIO 2013

**NOTA INTEGRATIVA AL BILANCIO ECONOMICO-PATRIMONIALE 2013**

## Generalità

**Evoluzione dell'Istituto superiore di sanità**

**Ruolo e ambito di attività dell'Istituto Superiore di Sanità**

**Gli Organi e l'organizzazione**

**L'assetto contabile**

**Fatti di rilievo dell'esercizio**

## Il bilancio del periodo

**Principi e criteri adottati per la redazione del bilancio**

**Criteri di valutazione**

## L'analisi delle voci di bilancio

**Stato Patrimoniale: Attività**

B. IMMOBILIZZAZIONI
C. ATTIVO CIRCOLANTE
D. RATEI E RISCONTI ATTIVI

**Stato Patrimoniale: Passività**

A. PATRIMONIO NETTO
B. FONDI PER RISCHI E ONERI
D. DEBITI
E. RATEI E RISCONTI PASSIVI

CONTI D'ORDINE

**Conto Economico**

A. VALORE DELLA PRODUZIONE
B. COSTI DELLA PRODUZIONE
C. PROVENTI E ONERI FINANZIARI
E. PROVENTI E ONERI STRAORDINARI
22) IMPOSTE

# Generalità

## Evoluzione dell'Istituto superiore di sanità

L'Istituto è stato istituito con l'originario nome di "Istituto di Sanità pubblica" con R.D. 11 gennaio 1934, n. 27, quale organo tecnico, scientifico e didattico della Direzione generale sanità in seno al Ministero dell'Interno, in sostituzione dei "Laboratori di Sanità pubblica".

Dopo il conseguimento della mera autonomia amministrativa, con legge di riordino del 7 agosto 1973 n. 519 l'Istituto è stato posto alle dipendenze del Ministero della Sanità.

Una successiva ridefinizione di struttura e funzioni è avvenuta con D.Lgs. 30 giugno 1993 n. 267, a norma del quale l'Istituto, amministrazione alle dipendenze del Ministero della Sanità è stato riconosciuto, tra l'altro, quale"....organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale...dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile, svolge funzioni di ricerca, sperimentazione, controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica...".

Successivamente, sulla base di tale decreto, è stato emanato il D.P.R. 754/94 recante il regolamento concernente l'organizzazione ed il funzionamento dell'Istituto.

Con l'emanazione dell'art. 9 del D. Lgs. 419/99, è stato avviato un processo di riordino in virtù del quale l'Istituto, oltre a mantenere autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile, veniva sottoposto alla vigilanza del Ministero della Sanità e non più alle dipendenze di questo ultimo.

Tale processo di riordino si è perfezionato con il regolamento di organizzazione adottato con D.P.R. 20 gennaio 2001 n. 70, con cui vengono disciplinati struttura e funzioni dell'Istituto e viene riconosciuta la natura di ente pubblico non economico.

Alla luce delle citate disposizioni l'Istituto ha acquisito, dunque, autonoma soggettività, perfezionandosi, in tal modo, il distacco dello stesso dall'Amministrazione Centrale dello Stato. Questo mutato panorama legislativo ha comportato la nascita in seno all'Istituto di un'autonoma struttura organizzativa di tipo contabile, precedentemente gestita dalla Ragioneria generale dello Stato.

Nel definire la struttura e le funzioni attribuite all'Istituto, il D.P.R. n.70/2001 ha riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare e ne ha ribadito l'assoggettamento alla vigilanza del Ministero della Salute.

# Ruolo e ambito di attività dell'Istituto Superiore di Sanità

L'Istituto è organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e collabora con il Ministero della Salute all'elaborazione e attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; fornisce, inoltre, consulenza al Ministro della Salute, al Governo e alle Regioni in materia di tutela della salute pubblica e svolge attività di consulenza del Governo e delle Regioni per la formazione dei rispettivi piani sanitari.

Svolge direttamente attività di ricerca scientifica nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale, promuove programmi di studio e di ricerca anche in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale e sperimentazioni cliniche e sviluppi tecnologici di avanguardia, in collaborazione con gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere, stipula convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con enti, istituti ed organismi pubblici o privati, nazionali ed internazionali.

Svolge, inoltre, controlli nell'ambito dei compiti istituzionali e a fronte di specifiche richieste del Ministero della Salute o delle Regioni. Tali controlli riguardano farmaci, vaccini, dispositivi medici, prodotti destinati all'alimentazione e presidi chimici e diagnostici. L'Istituto esegue, altresì, accertamenti ispettivi, controlli di Stato e analitici, accertamenti e indagini igienico-sanitarie in relazione all'ambiente. Si occupa di misurare e vigilare sulla prevalenza, incidenza e mortalità delle principali patologie. Vigila in materia di attività trasfusionale e di produzione di plasma coordinando le attività tecnico-scientifiche.

Nell'ambito della documentazione, l'Istituto svolge attività finalizzata al reperimento ed alla raccolta strutturata delle informazioni tecnico-scientifiche attraverso il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali.

L'Istituto progetta, sviluppa e organizza attività di formazione e di aggiornamento in materia di sanità pubblica per le esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, assicurando le proprie competenze tecniche e scientifiche.

# Gli Organi e l'organizzazione

Sono organi dell'Ente (Dpr 70/2001):

- Presidenza;
- Consiglio di amministrazione;
- Direzione generale;
- Comitato scientifico;
- Collegio dei revisori.

L'organizzazione amministrativa dell'Istituto si articola in due Direzioni centrali:

- Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali (articolato in cinque uffici);
- Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche (articolato in cinque uffici).

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto superiore di sanità si articola in:

- Dipartimenti
- Centri nazionali
- Servizi tecnico-scientifici

I Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche aventi il fine di realizzare, gestire e sviluppare attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione, nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto Superiore di Sanità ed in conformità agli obiettivi programmatici individuati.

I Centri nazionali sono strutture tecnico-scientifiche aventi il fine di realizzare, gestire e sviluppare, anche in rapporto con istituzioni esterne, attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale, nonché di svolgere particolari attività di ricerca, nel quadro delle funzioni attribuite all'Istituto e degli obiettivi programmatici dell'Istituto medesimo.

I Servizi tecnico-scientifici sono strutture, articolati in settori, aventi il fine di realizzare, sviluppare e gestire attività strumentali per le attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione dell'Istituto nell'ambito degli obiettivi programmatici loro affidati.

# L'assetto contabile

Il D.P.R. n.70/2001 ha riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare. Nell'esercizio 2003 l'Istituto ha emanato, con il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003, il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", che regolamenta, come disposto dall'art.13 del D.P.R. 70/2001, le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile dell'Istituto, le modalità per l'acquisto di beni, servizi o forniture, le modalità per la stipula di convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali.

La disciplina amministrativa e contabile contenuta nel Regolamento di contabilità sopra richiamato sancisce, al capo VI, "Rendiconto generale", che le risultanze della gestione dell'esercizio sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale). L'obbligo della "doppia" rendicontazione, finanziaria e economico-patrimoniale, è ribadito anche nelle disposizioni contenute nel D.P.R. 27 febbraio 2003 n. 97, con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975 n.70".

# Fatti di rilievo dell'esercizio

Per l'anno 2013 si è ritenuto opportuno continuare ad affidare ai singoli Centri di Responsabilità, (anche per le attività di ricerca finanziate con progetti e/o convenzioni), la gestione delle sole risorse relative ad acquisti di beni, servizi e missioni.

Di conseguenza, si continua a mantenere centralizzata la fase dell'accertamento delle entrate e la contestuale assunzione degli impegni, nonché la gestione dei trasferimenti e degli incarichi di collaborazione.

Allo stesso modo sono state gestite centralmente le procedure concernenti la corresponsione degli stipendi al personale dipendente, gli acquisti di rilevante entità, ivi compresi quelli effettuati utilizzando il "canale Consip", i lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria. Le predette attività funzionali sono state svolte dai competenti uffici delle unità tecnico-amministrative dell'Istituto, tenendo in debito conto l'articolazione e l'organizzazione delle predette Direzioni centrali, articolate in conformità al combinato disposto di cui agli articoli 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003 sull'organizzazione dell'Istituto e successive modifiche.

Detti criteri gestionali elaborati dagli Organi Direzionali dell'Ente sono stati dettati sia da ragioni di opportunità, sia dalla necessità di rendere coerenti le linee strategiche e di indirizzo degli organi di governo con i programmi e progetti, con le risorse finanziarie ed economiche disponibili, utilizzate secondo criteri di efficienza ed economicità.

* * * * *

Anche nell'anno 2013 la Direzione degli Affari Amministrativi ha inserito tra i propri obiettivi l'ottimizzazione della gestione dei finanziamenti derivanti da enti esterni. Tale attività si caratterizza in due distinte fasi così individuate:

a) attività istruttoria: che si concretizza nel continuo supporto fornito ai ricercatori nella fase di presentazione delle proposte di progetto;

b) attività gestionale: che coincide con l'esecuzione dell'attività di ricerca, verificando (quanto all'aspetto amministrativo-gestionale) che l'utilizzo dei finanziamenti avvenga nel rispetto delle regole imposte dal contratto sottoscritto e dei regolamenti del nostro Istituto. A tal fine viene inviata al

responsabile del progetto, nel momento in cui viene contabilizzato il contributo assegnato alla ricerca, un promemoria in cui si riassumono i principi da seguire nella fase della spesa, affinché tutti i costi sostenuti siano poi riconosciuti, e quindi rimborsati, dall'ente finanziatore.

E' proseguita, anche per l'anno 2013, l'attività di supporto alla stesura dei piani economici relativi agli ultimi bandi del programma della Commissione Europea "7 Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo" e di Salute Pubblica gestito dalla EAHC (Executive Agency for Health and Consumers).

Da settembre 2013 è iniziata la formazione online sulle nuove regole e principi del nuovo programma quadro della Commissione Europea che riguarderà il periodo 2014-2020 e che rappresenterà il più grande finanziamento alla ricerca applicata. Per sostenere i ricercatori dell'Istituto a presentare progetti sono state inviate ai capi Dipartimento una serie di slides che sintetizzano gli aspetti più rilevanti del programma quanto agli obiettivi e al budget. Tali programmi, in un'ottica gestionale, sono caratterizzati dal riconoscimento, quale unico sistema di contabilità, del "FULL COST". Ciò determina, ai fini della valutazione delle richieste di finanziamento, che il budget predisposto debba tener conto di tutti i costi che scaturiscono dal progetto.

********

La partecipazione dell'Istituto ai vari bandi sia nazionali che internazionali impone, inoltre, il rispetto di regole di rendicontazione tipiche di una contabilità analitica. La Direzione degli Affari Amministrativi - a tale fine - ha proseguito nell'iniziativa di attivare procedure che possano consentire l'esatta determinazione di tutti i costi diretti che contribuiscono alla realizzazione degli specifici progetti di ricerca finanziati. In particolare, si evidenzia come la determinazione del costo del personale avvenga attraverso l'utilizzo del sistema di gestione delle presenze (TIME-WORK), le cui rilevazioni sono riportate in "time-sheet" che consentono all'ufficio competente di quantificare il costo del personale strutturato da imputare sui progetti in proporzione al tempo dedicato ad essi.

Il 2013 è stato infine caratterizzato dalla emanazione dei tre statuti di ERIC (European Research Infrastructure Consortium) quale nuovi organismi internazionali operanti a livello europeo che vedono l'Istituto coinvolto. In particolare si tratta della creazione delle Infrastrutture:

1. EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine);
2. ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network);
3. BBMRI (Biobanks and Biomolecular Resources Research Infrastructure Consortium)

*****

Per coadiuvare e supportare l'Istituto Superiore di Sanità nella realizzazione degli obiettivi previsti dall'accordo di collaborazione stipulato tra l'IAS (International AIDS Society) e l'I.S.S. riguardante l'organizzazione della VI° *"IAS Conference on Pathogenesis, Treatment and Prevention"* (Conferenza su Patogenesi, Terapia e Prevenzione dell'HIV), è stato costituito un Comitato Organizzatore Locale, denominato "Roma 2011".

Il comitato ha curato l'organizzazione della manifestazione tenutasi nel luglio 2011, ed attraverso la raccolta dei fondi, da parte di enti pubblici e/o di privati, necessari per conseguire lo scopo, ha supportato finanziariamente alcune delle attività previste dal programma della Conferenza. Inoltre, per la buona riuscita della Conferenza, ha organizzato e coordinato diverse attività quali studi, convegni, conferenza, dibattiti.

Visto il lavoro svolto con successo e l'evidente utilità per l'I.S.S., i soci promotori e lo stesso I.S.S. hanno ritenuto di prorogare la scadenza del Comitato per supportare l'organizzazione di un'altra Conferenza internazionale sulla salute Globale (*The Rome Global Health Conference*) grande evento scientifico che si terrà a Roma nel corso del 2014.

*****

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività da parte dell'unità operativa per il monitoraggio delle entrate derivanti da finanziamenti per specifici progetti di ricerca, che risultano non riscosse secondo la tempistica definita nella convenzione o contratto con l'ente esterno al fine di attivare le procedure per il recupero dei crediti.

******

Le procedure di trasferimento all'estero di risorse finanziarie per lo svolgimento di specifici progetti di ricerca continuano ad essere gestite, su specifici conti, dai responsabili scientifici dei singoli progetti e da referenti amministrativi nominati con decreti direttoriali ai quali spetta il compito di rendicontare con tempestività le spese sostenute agli uffici competenti di questo Istituto. In tal modo si è avuto modo di esercitare un puntuale controllo sulla corretta gestione amministrativa-contabile ed una continua verifica della rispondenza dei saldi da sommarsi a quello della Tesoreria, affinché le disponibilità detenute sul circuito bancario, fuori dalla Tesoreria statale, non superino, nel loro complesso, il limite del 3% delle entrate correnti.

*****

Per quanto concerne il movimento delle risorse del conto corrente di Tesoreria Centrale verso il conto corrente bancario presso il Tesoriere si sottolinea che lo stesso è avvenuto per mezzo dell'invio all' I.G.E.P.A. di richieste di prelevamento fondi (Allegato C della circolare n. 41 del 29 settembre 2003).

Tale richiesta, come sopra citato, ha costantemente tenuto conto della necessità di rispettare il limite del 3% fatti gli opportuni controlli contabili, anche tenendo conto dei saldi dei conti correnti aperti fuori dalla Tesoreria. La richiesta di prelevamento fondi, inoltre, è stata utilizzata per dare corso ai pagamenti verso l'Erario dello Stato, Enti Locali ed Istituti Previdenziali concernenti il versamento di imposte, tributi e contribuzioni assistenziali e previdenziali. Detta ultima modalità è stata conseguente al recepimento della risoluzione dell'Agenzia delle Entrate e delle contestuali circolari operative dell'IGEPA.

*****

Con Decreto del Direttore dell'Agenzia del Demanio di concerto con il Ministero della Salute in data 23 marzo 2008 è stato concesso in uso gratuito e perpetuo all'Istituto Superiore di Sanità, per l'espletamento dei compiti istituzionali, la maggior porzione dell'immobile sito in Roma, in Via delle Messi d'Oro, n. 156, in applicazione dell'art. 47, comma 1, della Legge 16 gennaio 2003, n.

3, che ha esteso all'Istituto la disciplina contenuta nell'art. 1, comma 93, della Legge 23 dicembre 1996, n. 662 e successive modificazioni.

Si sottolinea, tuttavia, che il predetto immobile, nel corso del 2013, non è stato ancora consegnato all'Istituto che quindi non ha ancora preso possesso dello stesso, con la conseguenza che tutti gli obblighi, ivi compresi quelli fiscali, graveranno sull'Istituto a partire dalla data in cui si costituirà il diritto reale sopradescritto a favore dell'Ente.

******

Nel corso del 2013 si è adottato il *Piano della Performance* e il *Programma triennale per la Trasparenza e l'Integrità* relativamente agli anni 2013-2015. Il *Piano della Performance* è un documento programmatico triennale che individua gli indirizzi e gli obiettivi strategici ed operativi della componente amministrativa dell'Istituto Superiore di Sanità, definisce gli indicatori per la misurazione e la valutazione della performance dell'amministrazione e riporta gli obiettivi assegnati al personale dirigenziale.

Il *Programma Triennale per la Trasparenza e l'Integrità*, è il documento di programmazione, da aggiornare annualmente, con il quale l'amministrazione indica le iniziative previste per garantire un adeguato livello di trasparenza, la legalità e lo sviluppo della cultura dell'integrità. Il suddetto programma descrive, altresì, i contenuti della sezione del sito web ISS.it denominata "Trasparenza, valutazione e merito".

******

Con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 10 dicembre 2012 è stata approvata l'adozione del Disciplinare per la partecipazione dell'Istituto e del suo personale ad iniziative di spin-off previste dal D.lgs. n. 297/1999 e dell'art. 60 del D.L. n. 83/2012.

Con il termine *spin off* si intende, in ambito economico, il trasferimento di parte dell'attività commerciale di una società ad altra di nuova istituzione; nel settore accademico e scientifico lo stesso termine intende valorizzare, in un'ottica di spiccata sinergia, la valorizzazione del patrimonio conoscitivo

maturato mediante il suo trasferimento al settore produttivo e tecnologico con adeguata ricaduta in termini di sviluppo sociale.

L'Istituto Superiore di Sanità in tal senso appare, in relazione sia all'attuale quadro normativo sia alle finalità istituzionali proprie e così come il settore universitario e quello degli altri enti di ricerca, tra i naturali destinatari delle possibilità applicative che il sistema descritto finalizza all'imprenditorialità innovativa.

Il disciplinare approvato distingue tra *spin off partecipato* direttamente dall'Istituto e *spin off sostenuto* dal medesimo attraverso la titolarità societaria di uno o più dipendenti: carattere comune ad entrambe le ipotesi resta quello fornito dalla possibilità di sviluppare collaborazioni sinergiche anche mediante avvalimento reciproco di risorse umane e strumentali, pur nel rispetto dei diversi ruoli e con piena tutela del rispettivo patrimonio intellettuale.

Con deliberazione n. 12, allegata al Verbale n. 115 della seduta del Consiglio di Amministrazione del 22 luglio 2013 è stata approvata la costituzione di una spin-off sostenuta denominata Cardionica S.r.l..

Nell'ambito delle loro attività di ricerca, alcuni ricercatori del Dipartimento Tecnologie e Salute, hanno messo a punto un prototipo di dispositivo medico per la diagnosi automatica di disturbi cardiaci responsabili di patologie invalidanti. L'idea, risultata vincitrice al concorso Italiacamp 2012, rappresenta un'importante occasione di sviluppo industriale nel settore medicale e dell'*information technology*.

Con la costituzione di tale società s'intende completare lo sviluppo del dispositivo e favorirne la successiva commercializzazione. La spin-off consentirebbe, tra l'altro, un'ideale gestione dei rapporti con finanziatori e fornitori.

Il sostegno chiesto all'ISS consiste nell'utilizzo di alcune risorse strumentali del laboratorio di elettronica del Dipartimento Tesa (per la realizzazione di hardware, firmware e software), l'accesso alla biblioteca e alle risorse documentali ISS, nonché nell'utilizzo del logo ISS; in cambio del predetto sostegno, la Cardionica S.r.l. si impegna a corrispondere a ISS il 12,5% (al netto delle spese e dell'IVA) in qualità di royalty sulle vendite derivanti da accordi di licenza e sub licenza.

La Cardionica S.r.l. si impegna, inoltre, a riferire sui risultati ottenuti e ne sarà proprietaria, riservandosi il diritto di brevettare gli stessi. I proventi da sfruttamento dei diritti della proprietà intellettuale è quantificato nel 40% degli utili. Le parti si impegnano a sottoscrivere un apposito accordo con cui si regolamentino e meglio definiscano i termini dei ricavi dei diritti d'autore.

******

L'approvazione della legge 6 novembre 2012 n. 190, impone alle pubbliche amministrazioni di cui all'art. 1, comma 2 del d.lgs. 165/2001, efficaci strategie di prevenzione e contrasto dei fenomeni corruttivi e più in generale, del compimento di reati. Con tale disposizione il legislatore si è orientato, nel contrasto alla corruzione, verso un sistema di prevenzione che si articola, a livello nazionale, con l'adozione del Piano Nazionale Anticorruzione (PNA) e a livello di ciascuna amministrazione, mediante l'adozione del Piano Triennale Anticorruzione su proposta del Responsabile per la Prevenzione della Corruzione.

Con deliberazione n. 7, allegata al Verbale n. 113 della seduta del Consiglio di Amministrazione del 27 marzo 2013 è stata approvata l'adozione degli adempimenti ex art. 1, comma 8 legge 190/2012 (Piano Triennale Anticorruzione) nel contenuto minimo, con l'intento di provvedere, all'atto dell'adozione del PNA, alle necessarie integrazioni ed implementazioni.

******

Con D.Lgs. 28 giugno 2012 n. 106 è stato disposto il riordino degli Enti vigilati dal Ministero della Salute, tra cui anche l'Istituto Superiore di Sanità; tale decreto, con l'evidente funzione di rafforzare l'autonomia e la posizione ordinamentale dell'Istituto, prevede una disciplina di dettaglio che specificherà, in maniera più puntuale, la *mission* dell'ISS e la sua organizzazione.

Tutto questo, oggi, si trova "disperso" in una diversità di fonti normative "non corrispondenti" che hanno creato, negli anni, "comprensibili difficoltà di coordinamento", come si legge nella relazione tecnica del Governo. Tale riordino dovrà essere reso esecutivo mediante l'adozione di successivi atti normativi.

Con deliberazione n. 1, allegata al Verbale n. 116 della seduta del Consiglio di Amministrazione del 23 ottobre 2013 è stato approvato lo Statuto dell'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 2 del D.lgs n. 106/2012, trasmesso per il seguito di competenza al Ministero Vigilante.

*******

Nel corso dell'anno 2013 considerato che il decreto sviluppo *bis*, D.L. 179/2012 convertito in L. 221/2012, tra l'altro, ha modificato l'art. 11, comma 13, del D. Lgs. 163/2006 relativo alla stipula dei contratti, si è avuta una modifica all'art. 55 del Decreto 24 gennaio 2003, contenente il "Regolamento concernente la disciplina amministrativo-contabile dell'ISS". In particolare il c. 2 prevede che "Il contratto è stipulato, *a pena di nullità, con atto pubblico notarile informatico, ovvero, in modalità elettronica secondo le norme vigenti per ciascuna stazione appaltante, in forma pubblico amministrativa a cura* dell'Ufficiale rogante *dell'amministrazione aggiudicatrice o mediante scrittura privata".* Tale norma ha avuto decorrenza 1 gennaio 2013.

******

Nel corso del 2013 vista l'urgenza e l'indifferibilità della soluzione per l'intervento di ristrutturazione della Centrale Termica dell'Istituto prospettata dall'Ufficio Tecnico dell'ente, è stata attivata la procedura di accensione di un mutuo decennale, previa delibera del CdA, con la Cassa Depositi e Prestiti per l'importo di € 2.252.174,50 con un tasso del 3,97% per il finanziamento dell' intervento citato.

La centrale termica in parola è allo stato attuale costituita da tre impianti per la produzione di calore alimentati a gas metano e destinati all'alimentazione di vapore di tutti gli impianti di riscaldamento, delle autoclavi di sterilizzazione e dei boilers per la produzione di acqua calda presenti nei vari edifici dell'Istituto.

Due dei tre impianti, però, non sono attualmente funzionanti in quanto il primo (costruito nel 1972) è fatiscente e obsoleto mentre il secondo ( costruito nel 1977) presenta una grave perdita di olio diatermico all'interno della camera di combustione. Quanto detto comporta l'utilizzo in via esclusiva del terzo ed unico impianto funzionante, con maggiori potenzialità, anche nel periodo estivo con l'evidente conseguenza di un elevato consumo di combustibile e relativa emissione in atmosfera dei prodotti di combustione.

A ciò si aggiunga che un uso continuo ed indiscriminato dell' impianto, comunque datato, potrebbe causare un danno allo stesso che finirebbe per paralizzare tutte le attività cui la Centrale è destinata.

**********

Nell'esercizio 2013 l'Istituto, nel suo insieme, ha proseguito nelle rilevazioni contabili nel rispetto del concetto di "competenza economica d'esercizio" realizzando una migliore gestione delle rilevazioni stesse.

******

Lo Stato Patrimoniale dell'Istituto evidenzia al 31.12.2013 un Patrimonio Netto pari ad Euro 73.629.561; in sostanza le "attività possedute dall'Istituto (crediti, cassa, immobilizzazioni etc.) sono superiori alle "passività" (debiti, fondi accantonati, etc.) per l'importo sopra evidenziato.

Il Conto Economico dell'esercizio 2013 chiude con un risultato economico negativo pari ad Euro 3.798.821. In sostanza nell'esercizio 2013 (1 gennaio – 31 dicembre) i costi ed i ricavi dell'anno hanno generato passività in misura maggiore rispetto alle attività, per l'importo sopra evidenziato. Nonostante questo, come evidenziato precedentemente, il Patrimonio Netto dell'Istituto risulta positivo per Euro 73.629.561.

Tale risultato economico negativo è principalmente conseguenza della riduzione di Euro 5.214.107 disposta sullo stanziamento del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS" dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute, per effetto della legge n. 135 del 2012 (di conversione del D.L. n. 95 del 2012 che ha previsto disposizioni urgenti di revisione della spesa pubblica). Si evidenzia, tuttavia, un significativo decremento dei costi della produzione passati da Euro 175.077.592 sostenuti nel 2012 a costi pari ad Euro 164.176.335 sostenuti nel 2013 grazie ad un'attenta analisi dei costi a vantaggio dell'efficacia della gestione amministrativa. E' proseguita l'azione volta a ridurre i costi sostenuti per l'acquisizione di beni e servizi attraverso il monitoraggio delle procedure di approvvigionamento dei beni in parola utilizzati dai responsabili dei CRA e delle procedure per gli acquisti centralizzati al fine di migliorarne l'efficacia.

Si è sviluppato il processo di razionalizzazione dei costi per utenze finalizzato al loro costante monitoraggio. E' stata sviluppata la possibilità di utilizzare strumenti contrattuali del noleggio, leasing per contrastare la

contrazione dei finanziamenti per l'acquisto di beni durevoli e la loro manutenzione.

Quanto sopra viene rappresentato per segnalare la necessità di attivare tutte le opportune iniziative finalizzate al pronto aumento del contributo assegnato annualmente dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto.

******

# Investimenti effettuati

Il Settore informatico dell'Istituto ha continuato nel corso del 2013 gli aggiornamenti del sistema di comunicazione e trasmissione della propria rete dati. Tale opera di aggiornamento continuo è essenziale per garantire un servizio in linea con le esigenze che caratterizzano un ente di ricerca come l'Istituto, in particolare per i servizi di bioinformatica. Nel dettaglio, sono stati effettuati degli investimenti significativi per la gestione del Centro Stella al fine di implementare le funzionalità e la sicurezza delle trasmissioni. Tale attività terminerà nel primo semestre del prossimo anno.

Nel corso del 2013 si è resa improrogabile la necessità di aumentare le risorse di storage da mettere a disposizione dell'utenza ISS, si è quindi proceduto su due livelli, da un lato integrando le risorse di memoria disponibili con l'acquisto di altro storage e dall'altro aumentando l'efficienza dell'utilizzo dello stesso aggiornando il software per la gestione. Per il prossimo anno, al fine di coadiuvare le attività del personale, che necessita di avere a disposizione grandi moli di dati anche quando non è in sede, verrà messo a disposizione un servizio privato di cloud storage.

Tale aumento della necessità di storage è legato all'aumento delle attività in house (basi dati, applicativi gestionali, registri di patologia, ecc.) nonchè all'attività di dematerializzazione prevista dalle normative e infine da alcune attività di bioinformatica che comportano un utilizzo altissimo di memoria.

Per il sito WEB istituzionale prosegue la ristrutturazione dello stesso, in particolare del framework utilizzato per il CMS (content management system) per la gestione degli oltre 100 siti presenti.

Per quanto riguarda la business continuity e il disaster recovery sono in fase di test avanzato le soluzioni di housing e di cloud da utilizzare anche per particolari applicazioni di tipo scientifico. Il software per la gestione di tutte le attività di controllo, valutazione e pareri, a pagamento e non, è in fase di test da parte degli utilizzatori e diverrà pienamente operativo durante il primo semestre del 2014. Ad integrazione verrà sviluppato un cruscotto per la tracciabilità delle attività suddette.

Per quanto riguarda la Bioinformatica si è continuato nelle attività di:

- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche;
- Implementazione del software di diagnostica per immagini;
- Manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

# Il bilancio del periodo

## Principi e criteri adottati per la redazione del bilancio

Il Bilancio è redatto in conformità alle disposizioni contenute nel Regolamento di contabilità dell'Istituto, emanato con Decreto presidenziale 24 gennaio 2003, che rimanda alle disposizioni del Codice civile (artt. 2423 e successivi), nonchè alle disposizioni contenute nel DPR 27 febbraio 2003 n. 97 con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975 n. 70", che rimandano, anch'esse, alle disposizioni del Codice civile (artt. 2423 e successivi) ed ai principi contabili emanati dal Consiglio Nazionale dei dottori commercialisti e degli esperti contabili , e, ove necessario, dai principi contabili internazionali dell' IASC (International Accounting Standards Committee).

Il Bilancio è costituito dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla presente nota integrativa, redatta ai sensi dell'articolo 2427 del Codice Civile, che costituisce, per effetto dell'articolo 2423, parte integrante del Bilancio d'esercizio.

I prospetti di Stato Patrimoniale e di Conto Economico, nonché gli schemi esplicativi utilizzati in nota integrativa, in virtù del rimando operato dal DPR 97/2003, agli artt. 41-42-43, e dal Regolamento di contabilità dell'Istituto, agli artt. 35-36-37, sono quelli stabili dal Codice civile agli artt. 2424, 2425, 2427, adattati, ove necessario, alle peculiarità dell'Istituto.

In conformità alle disposizioni civilistiche, i dati relativi all'esercizio 2013 sono messi a confronto con i valori rilevati nell'esercizio precedente.

# Criteri di valutazione

La valutazione delle voci di bilancio è stata fatta ispirandosi a criteri generali di prudenza e competenza nel rispetto del dettato di cui all' art. 4, comma 1, all. 1 del D.P.R. 97/2003, e avendo, inoltre, come parametro di riferimento il principio della continuazione dell'attività.

Si seguito sono individuati i più significativi criteri di valutazione adottati, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 43, comma 2, all. 14, del D.P.R. 97/2003 (articolo espressamente richiamato dalla Deliberazione n. 2 allegata al verbale n. 33 del Consiglio di Amministrazione dell'Istituto del 13 novembre 2003): eventuali specificazioni sono contenute nel commento alle singole poste di bilancio.

Nella revisione dei procedimenti della contabilizzazione dei contributi che l'Istituto riceve da enti terzi per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca ai sensi dell'art. 2 lettera b) del DPR 70/2001, è proseguita l'analisi secondo gli elementi di cui al principio contabile n. 29. Quest'ultimo considera il processo di formazione del bilancio d'esercizio come un processo di stima che, seppur di natura soggettiva, non deve mai essere arbitrario.

Altro elemento valutato per la corretta iscrizione in bilancio dei contributi in esame afferisce al postulato della "competenza economica" in base alla quale, i fatti, gli eventi e le operazioni devono essere rilevati in bilancio alla loro manifestazione economica piuttosto che alla loro manifestazione "finanziaria".

Da quanto sopra consegue che:

⇨ i contributi e i corrispettivi derivanti da contratti stipulati in anni antecedenti al 2005, e i cui residui, che ancora permangono (non essendo conclusa la relativa attività scientifica), sono stati iscritti in bilancio come risconti passivi pluriennali, nel rispetto del principio della continuità. Gli stessi sono stati, inoltre, rivalutati sulla base della percentuale di sviluppo che i rispettivi progetti di ricerca hanno avuto nel corso dell'anno 2013 rinviando al futuro esercizio la parte non di competenza (risconti passivi al 31.12.2013);

⇨ i contributi e i corrispettivi riferiti a contratti stipulati a partire dall'anno 2005 sono stati valutati secondo il criterio dei "lavori in corso su ordinazione", introdotto a partire dal rendiconto economico 2005.

Si ritiene di evidenziare come la materia in esame sia stata "contabilizzata" secondo il principio della competenza economica (sia relativa il dato di attivo che

di passivo) che della prudenza (necessaria iscrizione in bilancio di tutti i costi anche potenziali di competenza dell'esercizio, mentre i ricavi non possono essere iscritti se non effettivamente realizzati).

L'impossibilità di una contemporanea applicazione dei due principi è stata superata applicando la IV Direttiva che testualmente dispone "i lavori in corso su ordinazione possono essere iscritti sulla base dei corrispettivi contrattuali maturati con ragionevole certezza".

*******

Nel corso dell'anno 2013 si è, infine, incentivato il sistema di rilevazione analitica dei costi sostenuti per ciascuna commessa, così da poter riuscire a rappresentare, con ragionevole certezza, il margine di contribuzione di ciascuna di essa alla determinazione del risultato economico d'esercizio.

La rilevazione contabile delle commesse, secondo il criterio dei lavori in corso su ordinazione, sta permettendo il graduale abbandono della precedente logica di rilevazione del risconto. Ciò in quanto si è avuto modo di verificare che, nella determinazione del risconto quale quota di proventi da rinviare al futuro esercizio, (processo che per definizione si deve riferire a valori numerari certi quantificati con un semplice calcolo aritmetico), non si lavora mai su dati certi, perché la determinazione del provento della commessa rimane assoggettato al verificarsi di molteplici condizionamenti contrattuali, così da renderlo incerto fino al momento della definitiva approvazione, da parte del committente, del lavoro svolto.

Il sistema di rappresentazione economica delle commesse, secondo il principio dei "Lavori in corso su ordinazione", ha consentito, invece, e lo consentirà sempre in misura maggiore, di analizzare periodicamente lo stato di avanzamento delle singole commesse, permettendo alla struttura dedicata di attivare, in tempi accettabili, tutte le procedure necessarie per il rispetto degli obblighi contrattuali qualora ciò non avvenisse (cd. circolarizzazione dei crediti).

***IMMOBILIZZAZIONI***

## *I. IMMATERIALI*

a) Le immobilizzazioni in corso e acconti; altre immobilizzazioni immateriali migliorie e spese incrementative su beni di terzi, sono state iscritte all'attivo applicando i criteri di iscrizione e valutazione previsti dal documento n. 24 dei principi contabili "Le immobilizzazioni immateriali" emanati dal Consiglio Nazionale dei dottori commercialisti e degli esperti contabili (di seguito denominati: principi contabili), nonché i criteri previsti in tale documento per l'ammortamento e la svalutazione per perdite durevoli di valore.

b) I diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno (compreso il software applicativo giuridicamente tutelato), sono stati iscritti e valutati (al costo) in base ai criteri indicati nel documento n. 24 sopra menzionato.

## *II. MATERIALI*

Per i criteri relativi all'iscrizione in bilancio, alla valutazione (effettuata col criterio del costo storico), all'ammortamento ed al calcolo di eventuali svalutazioni per perdite durevoli di valore si è fatto riferimento al documento n. 16 dei principi contabili "Le immobilizzazioni materiali".

**Gli ammortamenti sono calcolati secondo il metodo delle quote costanti in base alle aliquote sotto riportate ritenute rappresentative della vita utile dei beni:**

- **Fabbricati strumentali 3%**
- **Costruzioni leggere 10%**
- **Impianti per laboratorio 10%**
- **Impianti generici 20%**
- **Macchinari e attrezz. Laboratorio 10%**
- **Macchinari per ufficio 12%**
- **Hardware 20%**
- **Apparecchi telefonici e radiomobili 20%**
- **Mezzi di trasporto 20%**
- **Mobili e arredi per laboratorio 12%**
- **Mobili e arredi per ufficio 12%**
- **Materiale bibliografico 5%**

**Per il primo periodo d'ammortamento le aliquote sono ridotte del 50%.**

***RIMANENZE DI MAGAZZINO*** Le giacenze di magazzino (materie prime, secondarie e di consumo;) sono state valutate al minore fra costo e valore di presumibile realizzazione desunto dall'andamento del mercato (art. 2426 n. 9 codice civile).

***RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO*** Le rimanenze dei lavori in corso delle commesse relative ai contratti e convenzioni stipulate con enti esterni per la realizzazione di specifici progetti di ricerca sono state valutate utilizzando il metodo della percentuale di completamento così come previsto dal principio contabile n. 23.

***CREDITI*** I crediti sono stati valutati secondo il presumibile valore di realizzo, come precisato dall'art. 2426, n. 8) Codice civile.

***CONTRIBUTI IN C/CAPITALE*** I contributi volti all'acquisto, ristrutturazione, ammodernamento di immobilizzazioni sono esposti in bilancio con modalità che prevede "l'accredito graduale al conto economico" in connessione alla vita utile del bene (principio contabile n. 16). Tale metodo consiste nell'accreditare al conto economico il contributo gradatamente sulla vita utile dei cespiti. Con il metodo "dei risconti" i contributi, imputati al conto economico, vengono rinviati per competenza agli esercizi successivi attraverso l'iscrizione dei risconti passivi. L'Istituto ha ritenuto, altresì, di mantenere la rappresentazione dei contributi in c/capitale contabilizzati negli anni precedenti come posta del patrimonio netto. Vengono ridotti, alla fine di ogni esercizio, con accredito al conto economico, per un ammontare pari alla somma delle quote di ammortamento dei beni acquistati con tali contributi (sterilizzazione ammortamenti).

| | |
|---|---|
| ***FONDI PER RISCHI E ONERI*** | **Sono stanziati per coprire perdite o debiti di esistenza certa o probabile, dei quali tuttavia al momento non sono determinabili l'ammontare o la data di sopravvenienza.** |
| ***DEBITI*** | **Sono iscritti al loro valore nominale.** |
| ***RATEI E RISCONTI PASSIVI*** | **Sono determinati secondo il criterio della effettiva competenza temporale.** |

## *Criteri di riconoscimento dei ricavi e dei costi*

**I ricavi per contributi vengono riconosciuti in base alla delibera di finanziamento e imputati al conto economico al momento della loro assegnazione; i ricavi dei contributi in conto capitale, derivanti dalla stipula di contratti e convenzioni con enti esterni ai sensi dell'art. 2 lettera b) del DPR 70/2001, sono imputati al conto economico con i criteri seguenti:**

**⇨ per le convenzioni e contratti stipulati in anni antecedenti all'anno 2005 attraverso il risconto della quota di contributo non utilizzata al 31.12.2013 di ciascun anno;**

**⇨ per le convenzioni e contratti stipulati in anni successivi all'anno 2005 attraverso il criterio dei lavori in corso su ordinazione per l'importo della commesse considerate definitive al 31.12.2013, e cioè accettate, dal committente.**

**I ricavi per servizi resi sono riconosciuti al momento in cui viene erogato il servizio.**

**I costi sono imputati al conto economico nel rispetto del principio della competenza economica.**

# L'analisi delle voci di bilancio

Si premette che le voci non movimentate nel bilancio non sono indicate nella presente nota integrativa. Di conseguenza, la numerazione delle voci presenta dei salti nella numerazione in relazione alle voci non movimentate.

# Stato Patrimoniale: Attività

## B. IMMOBILIZZAZIONI

Si evidenzia che l'inventario completo delle immobilizzazioni, esposte nei paragrafi successivi in maniera sintetica e tabellare, è consultabile presso l'Ufficio del Consegnatario.

Gli incrementi dei valori attivi rappresentano le acquisizioni intervenute nel corso del 2013; i decrementi dei valori dell'attivo rappresentano, altresì, le cancellazioni dagli inventari dei beni mobili fuori uso o comunque non più rispondenti alle esigenze istituzionali, autorizzate con decreto del Direttore Generale.

### *B- I. Immobilizzazioni immateriali*

Le immobilizzazioni immateriali possedute al 31.12.2013 dall'Istituto sono costituite da software e brevetti (riepilogati sotto la voce 3) "diritti di brevetto e di utilizzazione delle opere dell'ingegno"), da immobilizzazioni immateriali in corso e da incrementi su beni di terzi (voce "altre immobilizzazioni immateriali").

Importi in Euro

| VALORE NETTO CONTABILE | Valori al 31.12.2013 | Valori al 31.12.2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Diritti di brevetto e di utilizzazione delle opere d'ingegno | 84.662 | 149.491 | (64.829) |
| Immobilizzazioni in corso e acconti | - | - | - |
| Altre immobilizzazioni immateriali | 1.894.352 | 2.229.229 | (334.877) |
| **TOTALE** | **1.979.014** | **2.378.720** | **(399.706)** |

## *B-I-3) DIRITTI DI BREVETTO E DI UTILIZZAZIONE DELLE OPERE DELL'INGEGNO*

La voce è costituita dal software capitalizzabile e dai brevetti. La movimentazione nell'anno del valore netto contabile è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Software | 149.491 | - | 64.829 | 84.662 |
| Brevetti | - | - | - | - |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **149.491** | | **64.829** | **84.662** |

La movimentazione nell'anno dei valori attivi è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Software | 2.080.589 | 21.780 | - | 2.102.369 |
| Brevetti | 1.144.018 | | | 1.144.018 |
| **Totale Valori Attivi** | **3.224.607** | **21.780** | **-** | **3.246.387** |

La movimentazione nell'anno dei fondi ammortamento è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Amm.to Software | (1.931.098) | (86.609) | - | (2.017.707) |
| F.do Amm.to Brevetti | (1.144.018) | - | - | (1.144.018) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(3.075.116)** | **(86.609)** | **-** | **(3.161.725)** |

## *B-I-6) IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI IN CORSO*

La movimentazione nell'anno delle immobilizzazioni in oggetto è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Immobilizzazioni immateriali in corso | - | | - | - |
| **Totale** | - | - | - | - |

La voce è costituita dal valore delle opere di ristrutturazione/manutenzione capitalizzabili su beni di proprietà di terzi, non ancora collaudate alla data di bilancio.

## *B-I-7) ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI*

La voce in oggetto è costituita dagli "incrementi su beni di terzi", ovvero dal valore delle opere di ristrutturazione/manutenzione capitalizzabili su beni di proprietà di terzi.

La movimentazione nell'anno del valore netto contabile è dunque la seguente:

Importi in Euro

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 40.754.041 | 377.332 | - | 41.131.373 |
| Fondi ammortamento | (38.524.812) | (712.209) | - | (39.237.021) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **2.229.229** | **(334.877)** | **-** | **1.894.352** |

La movimentazione nell'anno dei valori attivi è la seguente:

Importi in Euro

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Incrementi su beni di Terzi | 40.754.041 | 377.332 | - | 41.131.373 |
| **Totale** | **40.754.041** | **377.332** | **-** | **41.131.373** |

L'incremento dei valori dell'attivo pari ad Euro 377.332 è costituito dalle opere di ristrutturazione/manutenzione capitalizzabili su beni di proprietà di terzi. In particolare tale opere sono riferibili a manutenzioni straordinarie impianti elevatori per Euro 107.023, servizi igienici per Euro 94.064 e impianti di condizionamento per Euro 176.245.

La movimentazione nell'anno dei fondi ammortamento è la seguente:

Importi in Euro

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Ammortamento Incrementi su Beni di Terzi | (38.524.812) | (712.209) | - | (39.237.021) |
| **Totale** | (38.524.812) | **(712.209)** | **-** | **(39.237.021)** |

## *B- II. Immobilizzazioni materiali*

Le immobilizzazioni materiali possedute al 31.12.2013 dall'Istituto sono costituite da fabbricati, da impianti e macchinari, da attrezzature industriali e commerciali, da immobilizzazioni materiali in corso e dalla voce "altri beni" che comprende materiale bibliografico, apparecchi telefonici e radiomobili e mezzi di trasporto stradali leggeri.

Importi in Euro

| VALORE NETTO CONTABILE | Valori al 31.12.2013 | Valori al 31.12.2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Terreni e fabbricati | 12.585.133 | 13.101.896 | (516.763) |
| Impianti e macchinari | 12.806.998 | 13.922.055 | (1.115.057) |
| Attrezzature industriali e commerciali | 2.355.079 | 2.703.797 | (348.718) |
| Altri beni | 11.628.549 | 12.358.411 | (729.862) |
| Immobilizzazioni in corso e acconti | - | - | - |
| **TOTALE** | **39.375.759** | **42.086.159** | **(2.710.400)** |

## *B-II-1) TERRENI E FABBRICATI*

Nella voce in oggetto è evidenziato il costo d'acquisto dell'immobile sito in Via Giano della Bella, comprensivo degli oneri accessori di acquisto, nonché delle manutenzioni straordinarie capitalizzate.

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 17.227.007 | - | - | 17.227.007 |
| Fondi ammortamento | (4.125.111) | (516.763) | | (4.641.874) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **13.101.896** | **(516.763)** | **-** | **12.585.133** |

## *B-II-2) IMPIANTI E MACCHINARI*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 85.410.948 | 2.113.792 | 3.279.975 | 84.244.765 |
| Fondi ammortamento | (71.113.710) | (3.226.162) | (3.277.288) | (71.062.584) |
| Fondi svalutazione | (375.183) | - | - | (375.183) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **13.922.055** | **(1.112.370)** | **2.687** | **12.806.998** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Impianti Generici | 1.817.281 | 52.587 | - | 1.869.868 |
| Impianti per Laboratorio | 532.929 | - | 12.276 | 520.653 |
| Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | 83.060.738 | 2.061.205 | 3.267.699 | 81.854.244 |
| **Totale Valori Attivi** | **85.410.948** | **2.113.792** | **3.279.975** | **84.244.765** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Amm.to Impianti Generici | (1.372.074) | (148.466) | - | (1.520.540) |
| F.do Amm.to Impianti per Laboratorio | (225.975) | (22.859) | (12.276) | (236.558) |
| F.do Amm.to Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | (69.515.661) | (3.054.837) | (3.265.012) | (69.305.486) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(71.113.710)** | **(3.226.162)** | **(3.277.288)** | **(71.062.584)** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Svalne Impianti Generici | - | - | - | - |
| F.do Svalne Impianti per Laboratorio | (254.804) | - | - | (254.804) |
| F.do Svalne Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | (120.379) | - | - | (120.379) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(375.183)** | **-** | **-** | **(375.183)** |

## *B-II-3) ATTREZZATURE INDUSTRIALI E COMMERCIALI*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 26.557.012 | 699.593 | 1.097.324 | 26.159.281 |
| Fondi ammortamento | (23.666.880) | (1.044.134) | (1.093.147) | (23.617.867) |
| Fondi svalutazione | (186.335) | - | - | (186.335) |
| **Valore netto contabile** | **2.703.797** | **(344.541)** | **4.177** | **2.355.079** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | 5.671.797 | 82.638 | 68.237 | 5.686.198 |
| Mobili e Arredi per Laboratorio | 3.687.342 | 19.183 | 6.208 | 3.700.317 |
| **Totale B** | **9.359.139** | **101.821** | **74.445** | **9.386.515** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| Costruzioni Leggere | 112.191 | - | - | 112.191 |
| **Totale E** | **112.191** | **0** | **0** | **112.191** |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| Hardware | 16.393.741 | 595.842 | 991.060 | 15.998.523 |
| Macchinari per Ufficio | 691.941 | 1.930 | 31.819 | 662.052 |
| **Totale G** | **17.085.682** | **597.772** | **1.022.879** | **16.660.575** |
| **Totale Valori Attivi** | **26.557.012** | **699.593** | **1.097.324** | **26.159.281** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| F.do Amm.to Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | (5.315.253) | (149.786) | (68.238) | (5.396.801) |
| F.do Amm.to Mobili e Arredi per Laboratorio | (2.689.767) | (245.257) | (6.208) | (2.928.816) |
| **Totale B** | **(8.005.020)** | **(395.043)** | **(74.446)** | **(8.325.617)** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| F.do Amm.to Costruzioni Leggere | (94.631) | (6.953) | - | (101.584) |
| **Totale E** | **(94.631)** | **(6.953)** | **-** | **(101.584)** |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| F.do Amm.to Hardware | (14.973.052) | (631.890) | (986.882) | (14.618.060) |
| F.do Amm.to Macchinari per Ufficio | (594.177) | (10.248) | (31.819) | (572.606) |
| **Totale G** | **(15.567.229)** | **(642.138)** | **(1.018.701)** | **(15.190.666)** |
| **Totale Valore dei Fondi d'Ammortamento** | **(23.666.880)** | **(1.044.134)** | **(1.093.147)** | **(23.617.867)** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| F.do Sval.ne Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | (6.547) | - | - | (6.547) |
| F.do Sval.ne Mobili e Arredi per Laboratorio | (114.893) | - | - | (114.893) |
| **Totale B** | **(121.440)** | - | - | **(121.440)** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| F.do Sval.ne Costruzioni Leggere | - | - | - | - |
| **Totale E** | - | - | - | - |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| F.do Sval.ne Hardware | - | - | - | - |
| F.do Sval.ne Macchinari per Ufficio | (64.895) | - | - | (64.895) |
| **Totale G** | **(64.895)** | - | - | **(64.895)** |
| **Totale Valore dei Fondi di Svalutazione** | **(186.335)** | - | - | **(186.335)** |

## *B-II-4) ALTRI BENI*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione è la seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 21.780.167 | 331.825 | 11.906 | 22.100.086 |
| Fondi ammortamento | (9.396.420) | (1.059.589) | (9.808) | (10.446.201) |
| Fondi svalutazione | (25.336) | - | - | (25.336) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **12.358.411** | **(727.764)** | **2.098** | **11.628.549** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Materiale Bibliografico | 21.376.162 | 308.093 | - | 21.684.255 |
| Apparecchi Telefonici e Radiomobili | 218.447 | 23.732 | 11.906 | 230.273 |
| Mezzi di Trasporto Stradali Leggeri | 185.558 | - | - | 185.558 |
| **Totale Valori Attivi** | **21.780.167** | **331.825** | **11.906** | **22.100.086** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Amm.to Materiale Bibliografico | (9.072.523) | (1.032.075) | - | (10.104.598) |
| F.do Amm.to Apparecchi Telefonici e Radiomobili | (192.024) | (15.464) | (9.808) | (197.680) |
| F.do Amm.to Mezzi di Trasporto | (131.873) | (12.050) | - | (143.923) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(9.396.420)** | **(1.059.589)** | **(9.808)** | **(10.446.201)** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

Importi in Euro

| | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Sval.ne Materiale Bibliografico | (10.682) | - | - | (10.682) |
| F.do Sval.ne Apparecchi Telefonici e Radiomobili | (14.654) | - | - | (14.654) |
| F.do Sval.ne Mezzi di Trasporto | - | | - | - |
| **Totale Valore dei Fondi di Svalutazione** | **(25.336)** | | **-** | **(25.336)** |

### *B-II-5) IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI IN CORSO*

Tale posta accoglie gli eventuali cespiti presenti nel "transitorio" in attesa di inventariazione.

Importi in Euro

| IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | Valori al 31.12.2012 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2013 |
|---|---|---|---|---|
| Immobilizzazioni materiali in corso | - | | - | - |
| **Totale** | - | - | - | - |

## B - III. Immobilizzazioni Finanziarie

1) PARTECIPAZIONI

L'importo di Euro 40.000 è rappresentato da Euro 30.000 come quota associativa di partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, per il tramite dell'Organismo di Valutazione e Accreditamento, al "Consorzio Pubblico per l'Accreditamento Società consortile a responsabilità limitata" (COPA) e da Euro 10.000, quale quota di partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, alla società "Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening- Società Consortile a Responsabilità limitata" (CNCCS).

2) CREDITI

L'importo di Euro 36.900 è rappresentato dal deposito cauzionale, produttivo di interessi legali, a fronte di contratti di locazione di immobili urbani adibiti ad uso diverso da quello di abitazione stipulati dal Centro Nazionale Sangue.

## C. ATTIVO CIRCOLANTE

### C- I. Rimanenze

#### C - I - 1) Materie prime sussidiarie e di consumo

Le rimanenze sono state rilevate in base alla valorizzazione delle giacenze dei magazzini dell'Istituto, avvenuta utilizzando la procedura di magazzino informatizzata gestita dal Consegnatario.

Importi in Euro

| RIMANENZE | 2013 | 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Monouso e Vetrerie | 4.343 | 6.733 | (2.390) | -35,5% |
| Prodotti Chimici | 28.994 | 37.191 | (8.197) | -22,0% |
| Cancelleria | 45.951 | 50.427 | (4.476) | -8,9% |
| Prodotti Tecnici | 75.165 | 61.960 | 13.205 | 21,3% |
| Gas e Ghiaccio | 9.184 | 12.541 | (3.357) | -26,8% |
| | **163.637** | **168.852** | **(5.215)** | **-3,1%** |

#### C-I-3) *Lavori in corso su ordinazioni*

Come già specificato nelle premesse, per le convenzioni e contratti che l'Istituto ha stipulato con enti esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca, a partire dall'anno 2005, si è individuato nel principio dei Lavori in corso su ordinazione il più idoneo sistema di rilevazione per rappresentare in bilancio i valori che derivano dall'esecuzione della convenzione intesa, da adesso in poi, come "commessa".

Il principio contabile n. 23 riferisce i lavori in corso su ordinazione (denominati anche commesse a lungo termine) a varie tipologie di contratti di durata, normalmente, pluriennale che sono stipulati per la realizzazione, tra l'altro, anche di servizi eseguiti su ordinazione di un committente, secondo specifiche tecniche da quest'ultimo definite.

In tale ottica vengono iscritte in bilancio le commesse relative ai finanziamenti che l'Istituto ha sottoscritto, e che, alla data del 31.12.2013, sono ancora in corso di esecuzione.

L'applicazione di tale metodo è stata possibile in quanto:

- esiste un contratto vincolante per le parti in cui sono definite chiaramente le obbligazioni di entrambe, incluso il diritto al corrispettivo;
- è possibile effettuare stime ragionevoli ed attendibili dei costi e dei ricavi della commessa in base al suo stato di avanzamento;
- è possibile identificare in maniera attendibile i ricavi e i costi di commessa, così da poterli confrontare periodicamente con quelli precedentemente stimati.

Tanto premesso, si evidenzia come tra i due metodi previsti dai principi contabili nazionali per la rappresentazione in bilancio dei valori, che derivano dai lavori in corso su ordinazione, si è scelto quello della percentuale di completamento, rispetto al criterio della commessa completata, al fine di rappresentare in bilancio il margine di commessa stimato sul contratto, man mano che esso matura in funzione dello stato di avanzamento della stessa.

Si è, come già prospettato, proseguito nel miglioramento del sistema di rilevazione analitica dei costi diretti riferibili a ciascuna commessa, al fine di rendere possibile la determinazione della percentuale di completamento in maniera sempre più attendibile.

Interessa qui evidenziare come anche le regole imposte dagli enti finanziatori (per prima la CE con l'emanazione delle regole di partecipazione al 7 Programma Quadro di Ricerca, Sviluppo e Dimostrazione) si stanno orientando, al momento della presentazione del budget per la richiesta di finanziamento, verso il metodo a costi totali con l'aggiunta di una quota, al momento forfettaria, di costi indiretti. E' utile, però, ricordare che il finanziamento della controparte, tranne nei casi di contratti cd. Commerciali (dove però l'Istituto non è ancora dotato di un forte potere contrattuale), non copre mai l'intero costo reale del progetto ma solo una percentuale che, in media, si aggira generalmente intorno al 50%. E' per tale motivo che anche il CdA dell'Istituto ha rivisto le percentuale di recupero dei costi indiretti, così da cercare di recuperare una quota dei costi che compongono il costo totale del progetto, che non sono direttamente imputabili allo stesso in maniera analitica, a causa del non ancora sviluppo complessivo della contabilità analitica.

La valutazione delle rimanenze finali dei lavori in corso su ordinazione è stata effettuata sulla base dello stato di avanzamento dell'attività, determinata utilizzando il rapporto tra i costi sostenuti, nel corso dell'anno di riferimento, ed

il totale dei costi originariamente stimati (metodo cost to cost). Questi ultimi, sono stati identificati prendendo il preventivo dei costi, presentato dal responsabile scientifico al momento dell'approvazione della commessa da parte dell'Istituto (cd. piano economico-finanziario).

La percentuale di avanzamento così ottenuta, è stata rapportata al totale del corrispettivo complessivo pattuito (pari al totale dei costi + la quota di overhead) così da determinare il valore da attribuire alle rimanenze finali dei lavori di competenza dell'esercizio di riferimento.

Dall'applicazione di questo criterio, nel conto economico, il valore dei lavori eseguiti dall'Istituto nell'esercizio 2013 è stato così rilevato:

a) nel Valore della produzione: in qualità di rimanenze finali di lavori in corso per la quota di lavori eseguita nell'esercizio.

b) nei costi quali costi diretti riferiti alle commesse, e di competenza dell'anno.

c) nell'utile di commessa di competenza dell'esercizio, quale differenza dei due precedenti valori.

Nello stato patrimoniale, il valore dei lavori eseguiti è stato contabilizzato:

- tra le attività quale rimanenza finale;
- tra le passività quale debiti, così suddivisi:
  - ✓ anticipi da clienti, qualora nel contratto sottoscritto è stata prevista l'erogazione di un anticipo prima dell'inizio lavori;
  - ✓ acconti da clienti, qualora nel contratto è prevista l'erogazione di rate di corrispettivo a fronte della consegna da parte dell'Istituto di quote di lavori riconducibili ad uno "stato di avanzamento lavori", e per i quali, al 31.12.2013 non si è avuta notizia da parte del committente dell'avvenuta accettazione definitiva (non definitivi).

Si specifica, inoltre, che nel caso di commesse a breve termine, e cioè aventi un periodo di esecuzione inferiore all'anno, anche se in corso di esecuzione al termine dell'esercizio, le stesse sono state valutate secondo i criteri previsti dall'art. 92 DPR 917/86 "... in base alle spese sostenute nell'esercizio...".

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Lavori in corso su ordinazione | 218.186.439 | 212.159.170 | 6.027.269 |
| **Totale** | **218.186.439** | **212.159.170** | **6.027.269** |

## *C- II. Crediti*

I crediti vantati dall'Istituto al 31.12.2013 sono pari a Euro 23.911.165. Si evidenzia che la maggiore parte del valore dei crediti è determinata dall'attività convenzionale/progettuale, il cui valore si riferisce all'importo complessivo risultante dall'accordo e/o dalla convenzione e/o dal progetto, indipendentemente dalla durata e dallo sviluppo delle attività progettuali.

La variazione dei crediti intervenuta nell'esercizio 2013 è evidenziata nella seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 1) Verso Clienti | 1.138.864 | 1.953.314 | (814.450) |
| 3) Verso Altri | 22.772.301 | 25.297.419 | (2.525.118) |
| **Totale** | **23.911.165** | **27.250.733** | **(3.339.568)** |

Si descrivono nei paragrafi successivi alcuni dettagli del valore dei crediti.

### *C-II-1) CREDITI VERSO CLIENTI*

La voce "Crediti verso clienti" è così composta:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti verso Clienti per fatture emesse | 1.114.743 | 1.797.060 | (682.317) |
| Crediti verso Clienti per fatture da emettere | 24.121 | 156.254 | (132.133) |
| **Totale** | **1.138.864** | **1.953.314** | **(814.450)** |

La voce "Crediti verso clienti per fatture emesse" è così dettagliabile:

| CLIENTE | Valori in Euro al 31.12.2013 |
|---|---|
| BAGNOLI FUTURA S.P.A. | 192.800 |
| ENI SPA | 103.996 |
| DELLE ACQUE DELLA REG. SICILIANA | 70.529 |
| C.T.S.V. | 70.000 |
| BAYER S.P.A. | 68.100 |
| Società Azionaria Materiale Ospedaliero - S.A.M.O S.p.A | 63.098 |
| FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" | 49.931 |
| UNIBAR S.r.l. | 46.888 |
| ENEA | 35.520 |
| FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO | 35.000 |
| BRITISH AMERICAN TOBACCO - ITALIA SPA | 32.670 |
| CID SPA | 27.420 |
| BIOLITEC ITALIA SRL | 26.400 |
| METALTRONICA S.P.A. | 25.030 |
| SOCIETA' MYSUI SRL | 24.200 |
| DELLA BASILICATA | 21.180 |
| AZIENDA MUNICIPALE AMBIENTE | 19.560 |
| FARMIGEA SRL | 19.359 |
| ZONA 7 | 19.120 |
| ASSOMET SERVIZI SRL | 18.300 |
| MICROSIS S.R.L. | 17.728 |
| HEALTH PROTECTION AGENCY - CENTRE FOR INFECTIONS | 14.986 |
| LOHMANN HEALTH GMBH | 12.500 |
| LABORATORIO INFORMATICA APPLICATA (L.I.A.) | 12.200 |
| TECNO SUN SRL | 12.100 |
| EUROMEDICAL SRL | 12.000 |
| KLOX TECHNOLOGIES INC. | 11.502 |
| REGIONE LAZIO - DIREZIONE REGIONALE AGRICOLTURA | 11.412 |
| EURORESEARCH SRL | 11.297 |
| CROATIAN AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES | 11.200 |
| NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.r.l. | 10.980 |
| Altri | 7.738 |
| **Totale** | **1.114.743** |

## *C-II-3) CREDITI VERSO ALTRI*

La voce "Crediti verso altri" è composta principalmente da crediti verso il Ministero della Salute e da crediti verso altri Ministeri, Enti ed Istituzioni varie.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| b) Crediti per sovvenzioni e contributi da Enti ed Istituzioni | 21.585.314 | 23.797.251 | (2.211.937) |
| c) Crediti verso il personale dipendente | 53.557 | 81.713 | (28.156) |
| d) Crediti verso erario per imposte | 19.917 | 65.966 | (46.049) |
| g) Crediti verso erario per I.V.A. | - | - | - |
| i) Note di credito da ricevere | 35.290 | 15.115 | |
| n) Altri crediti | 1.078.223 | 1.337.374 | (259.151) |
| **Totale** | **22.772.301** | **25.297.419** | **(2.545.293)** |

## *C-II-3)-b) Crediti per sovvenzioni e contributi da Enti ed Istituzioni*

I crediti verso Enti ed Istituzioni sono pari a Euro 21.585.314, come evidenziato nella seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti verso enti, istituzioni ed altri su convenzioni | 21.585.314 | 23.797.251 | (2.211.937) |
| Fondo svalutazione crediti verso enti | - | - | - |
| **Totale** | **21.585.314** | **23.797.251** | **(2.211.937)** |

I debitori dell'Istituto compresi nella voce "Crediti verso Enti, istituzioni ed altri su convenzioni" sono in numero molto elevato. Si elencano dunque, nella tabella successiva quelli più significativi.

| CLIENTE | IMPORTO |
|---|---|
| MINISTERO DELLA SALUTE | 14.658.047 |
| MINISTERO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE | 2.261.557 |
| EUROPEAN COMMISSION - EUROPEAID DEVELOPMENT AND COOPERATION - DIRECTORATE GENERAL | 552.235 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL TERRITORIO DIREZIONE PER LA V.I.A. | 220.467 |
| ISTITUTO SPERIMENTALE PER LA CEREALICOLTURA | 120.484 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE | 115.686 |
| PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI - DIP. DELLA PROTEZIONE CIVILE | 112.200 |
| COMUNE DI ALBANO LAZIALE | 100.000 |
| ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DEL LAZIO E DELLA TOSCANA | 79.370 |
| A.T. GRADE S.R.L.- ADVANCED THERAPIES IN PHARMACEUTICAL GRADE | 60.000 |
| INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER CENTER INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCE | 60.000 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL TERRITORIO E DEL MARE - DIR. PROTEZIONE NATURA | 58.000 |
| EUROPEAN CHEMICALS AGENCY | 56.800 |
| MERCK SHARP & DOHME | 56.253 |
| FONDAZIONE PER LA RICERCA SCIENTIFICA TERMALE | 49.500 |
| ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELLA SICILIA | 46.948 |
| COMUNE DI ROMA DIPART.X U.O.AREA RISORSA SUOLO E TUTELA AMBIENTE | 46.664 |
| COMPAGNIA DI S. PAOLO | 46.610 |
| INTERNATIONAL AIDS SOCIETY | 41.651 |
| MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE E FORESTALI | 41.482 |
| ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELL'UMBRIA E DELLE MARCHE | 41.392 |
| REGIONE CALABRIA-TUTELA DELLA SALUTE | 40.051 |
| ALTRO | 2.719.918 |
| **TOTALE** | 21.585.314 |

### *C-II-3)-c) Crediti verso personale dipendente*

I crediti verso personale dipendente sono pari a Euro 53.557, come evidenziato nella seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti v/ personale | 53.557 | 81.713 | (28.156) |
| **Totale** | **53.557** | **81.713** | **(28.156)** |

Tali crediti si riferiscono ad importi erogati a personale dipendente dell'Istituto Superiore di Sanità che a vario titolo dovranno essere restituiti all'Istituto stesso.

### *C-II-3)-d) Crediti verso erario per imposte*

La movimentazione nell'esercizio del conto in oggetto è evidenziato nella tabella seguente:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti IRAP | 15.254 | 3.346 | 11.908 |
| Crediti IRES | 4.663 | 62.620 | (57.957) |
| **Totale** | **19.917** | **65.966** | **(46.049)** |

La posta "Crediti IRES" accoglie l'importo di Euro 4.663 pari alla differenza tra gli acconti versati a titolo di imposta nell'esercizio 2013 e l'imposta determinata al 31.12.2013.

### *C-II-3)-g) Crediti verso erario per Iva*

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti IVA | - | - | - |
| **Totale** | **-** | **-** | **-** |

### *C-II-3)-m-n) Altri crediti*

Gli altri crediti sono pari a Euro 1.078.223, come evidenziato nella seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Anticipi a fornitori | - | - | 0 |
| Altri crediti | 1.078.223 | 1.337.374 | (259.151) |
| **Totale** | **1.078.223** | **1.337.374** | **(259.151)** |

Gli altri crediti sono relativi a crediti verso enti e istituzioni terze per personale comandato (personale dell'Istituto comandato presso terzi) e ad altri accertamenti residuali rilevati in bilancio.

A tale proposito si fa presente che la documentazione attestante la sussistenza dei predetti crediti è stata puntualmente rilevata sulla base della documentazione agli atti.

## *C-IV. Disponibilità liquide*

Si riporta di seguito la variazione intervenuta sulle disponibilità presso la Banca d'Italia Tesoreria Unica, Banca delle Marche, ABSA Bank e Commercial Bank of Ethiopia nell'esercizio 2013.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Banca d'Italia Tesoreria Unica c/c n° 22349 | 39.920.085 | 49.214.113 | (9.294.028) |
| Banca delle Marche c/c n° 0000 001 | 1.930.277 | 396.606 | 1.533.671 |
| Commercial Bank of Ethiopia - 3M41 | 7.747 | 12 | 7.735 |
| Conto Sudafrica Q35 | 54.189 | 63.550 | (9.361) |
| **Totale** | **41.912.298** | **49.674.281** | **(7.761.983)** |

# D. RATEI E RISCONTI ATTIVI

## *D - 1) RATEI ATTIVI*

Non risultano valorizzati per l'esercizio 2013.

## *D-2) RISCONTI ATTIVI*

La voce risconti attivi accoglie i costi per manutenzione, utenze e canoni nonché assicurazioni di competenza dell'esercizio successivo.

Per il dettaglio della composizione dei risconti attivi si rinvia alle tabelle di seguito riportate.

### *D-2)-b) Prestazioni di servizi resi da terzi*

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Risconti attivi consulenza | 4.463 | - | 4.463 |
| Risconti attivi servizi ausiliari | 13.970 | - | 13.970 |
| Risconti attivi manutenzione | 65.228 | 59.260 | 5.968 |
| Risconti attivi noleggi e locazioni | 1.226 | - | 1.226 |
| Risconti attivi utenze e canoni | 59.802 | 59.658 | 144 |
| Risconti attivi assicurazioni | 84.407 | 34.785 | 49.622 |
| **Totale** | **229.096** | **153.703** | **75.393** |

## *D-3) ALTRI RATEI E RISCONTI ATTIVI*

La voce "Altri risconti attivi" pari ad Euro 18.104 accoglie costi di competenza successiva non ricompresi nella voce D-2-b.

# Stato Patrimoniale: Passività

## A. PATRIMONIO NETTO

Il patrimonio netto dell'Istituto al 31.12.2013 è pari a Euro 73.629.561. La tabella che segue evidenzia la composizione del patrimonio e le variazioni intervenute nell'esercizio.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Fondo di dotazione | 91.099.669 | 91.099.669 | - |
| Contributi in conto capitale | 3.648.746 | 4.618.327 | (969.581) |
| Utili (Perdite) portati a nuovo | (17.320.029) | (17.366.020) | 45.991 |
| Risultato dell'esercizio | (3.798.821) | 45.990 | (3.844.811) |
| Arrotondam. per stampa bilancio | (4) | 3 | (7) |
| **Totale** | **73.629.561** | **78.397.969** | **(4.768.408)** |

### *A - I. Fondo di dotazione*

Il fondo di dotazione dell'Istituto non presenta variazione nell'esercizio.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Fondo di dotazione | 91.099.669 | 91.099.669 | - |
| **Contibuti in conto capitale** | **91.099.669** | **91.099.669** | **-** |

### *A- VI. Contributi in conto capitale*

La voce contributi in conto capitale si riferisce ai contributi ricevuti negli anni precedenti al 2010 per l'acquisto, ristrutturazione, ammodernamento di immobilizzazioni. Allo stato attuale, dunque, i contributi in conto capitale sono formati da valori derivanti dal Decreto ministeriale 22 dicembre 2000, dalle delibere CIPE nn. 52 e 53 del 6/5/1998, e dalla L. 16.01.2003 n.3 art. 47 (spese di manutenzione ordinaria e straordinaria a carico dell'Istituto su beni concessi in uso perpetuo e gratuito). Tali contributi sono ridotti ogni anno per l'effetto della

sterilizzazione degli ammortamenti (che comporta la neutralizzazione dell'effetto economico degli ammortamenti relativi alle immobilizzazioni acquisite con i contributi in oggetto).

La tabella che segue evidenzia la movimentazione della voce nell'esercizio 2013

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Contibuti in conto capitale | 3.648.746 | 4.618.327 | (969.581) |
| **Contibuti in conto capitale** | **3.648.746** | **4.618.327** | **(969.581)** |

## *A- VIII Utili/Perdite portati a nuovo*

La voce riporta il disavanzo economico dell'esercizio 2012 portato a nuovo nell'esercizio 2013.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Avanzo economico portato a nuovo | - | - | - |
| Disavanzo economico portato a nuovo | (17.320.029) | (17.366.020) | 45.991 |
| **Totale** | **(17.320.029)** | **(17.366.020)** | **45.991** |

Alla data del 31.12.2013 l'ammontare delle perdite portate a nuovo è pari ad Euro 17.320.029.

L'ammontare del disavanzo economico portato a nuovo pari ad Euro 17.320.029 è costituito dalla somma dei disavanzi economici conseguiti negli anni 2004-2006 (rispettivamente pari ad Euro 8.190.790, 7.865.785 e 6.416.639) detratti gli avanzi economici conseguiti negli anni 2003, 2007-2012 (rispettivamente pari ad Euro 231.471, 89.140, 526.920, 374.865, 3.095.309, 789.488 e 45.990) destinati a parziale copertura delle perdite rilevate nei rispettivi anni per espressa decisone del Presidente.

## *A- IX Risultato dell'esercizio*

Il disavanzo economico dell'esercizio 2013 è pari a Euro 3.798.821. Per l'analisi dei proventi e degli oneri che hanno determinato il risultato si rinvia ai dettagli del Conto Economico.

## B. FONDI PER RISCHI E ONERI

I fondi per rischi e oneri al 31.12.2013 non sono valorizzati.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Altri accantonamenti | - | - | - |
| **Totale** | **-** | **-** | **-** |

## D. DEBITI

I debiti verso terzi dell'Istituto possono così riassumersi:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 5) Acconti da clienti per convenzioni | 232.488.107 | 233.986.112 | (1.498.005) |
| 6) Debiti verso fornitori | 7.328.429 | 7.338.232 | (9.803) |
| 10) Debiti verso lo Stato ed altri soggetti pubblici | 0 | 4.500 | (4.500) |
| 11) Debiti tributari | 4.012.030 | 4.169.492 | (157.462) |
| 12) Debiti verso istituti di previdenza | 3.999.785 | 4.635.428 | (635.643) |
| 13) Altri debiti | 210.258 | 229.506 | (19.248) |
| **Totale** | **248.038.609** | **250.363.270** | **(2.324.661)** |

Nelle pagine successive sono evidenziati alcuni dettagli.

## D - 5) Acconti

Sono compresi in tale voce le seguenti tipologie di debiti:

⇨ anticipi da clienti, derivanti dall'analisi contrattuale delle singole convenzioni sottoscritte dall'Istituto, per l'esecuzione di specifiche "commesse," e nelle quali è prevista l'erogazione di un anticipo prima dell'inizio lavori, o di altri eventuali anticipi anche durante l'esecuzione del progetto senza la consegna di nessun "stato di avanzamento lavori";

⇨ acconti da clienti derivanti dall'analisi contrattuale delle singole convenzioni stipulate dall'Istituto, per le quali sono state consegnati, all'ente committente, delle quote di lavori che possono essere considerati degli "stato di avanzamento lavori" e per i quali, al 31.12.2013, non si è avuta notizia della loro accettazione (non definitivi).

Si fornisce di seguito, una specifica di tali lavori:

Importi in Euro

| | Anticipi da clienti 2013 | Acconti da clienti 2013 | Anticipi da clienti 2012 | Acconti da clienti 2012 |
|---|---|---|---|---|
| Finanziamenti da cap. 202 (Ric. Fin. 1% FSN) | 794.988 | 1.198.288 | 1.915.871 | 1.522.218 |
| Finanziamenti da cap. 216 e cap 230 (Contributi per l'esecuzione di ricerche ai sensi del DPR 70/2001 e derivanti da accordi di collaborazione con il Ministero della Salute) | 147.701.570 | 50.353.261 | 152.973.014 | 45.135.009 |
| Finanziamenti da cap 241 (progetto Alleanza Contro il Cancro) | 20.000.000 | 5.000.000 | 20.000.000 | 5.000.000 |
| Finanziamenti da cap. 235 (bando nazionale di ricerca e sperimentazione del vaccino HIV) | 6.240.000 | 1.200.000 | 6.240.000 | 1.200.000 |
| **Totale** | **174.736.558** | **57.751.549** | **181.128.885** | **52.857.227** |

## *D- 6) DEBITI VERSO FORNITORI*

I debiti verso fornitori sono composti, negli importi più significativi, da debiti per fatture ricevute al 31.12.2013 (Euro 3.091.882), da debiti per fatture da ricevere, ovvero relativi a beni e/o servizi ricevuti nell'esercizio per i quali non è pervenuta la fattura entro la data di chiusura del bilancio (Euro 2.817.272), e da debiti verso enti di ricerca (Euro 1.419.275). Si sottolinea che i debiti verso enti di ricerca sono da inserire nel contesto dell'attività convenzionale/progettuale, il cui valore si riferisce all'importo complessivo risultante dall'accordo e/o dalla convenzione e/o dal progetto, indipendentemente dalla durata e dallo sviluppo delle attività progettuali.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Deb. vs fornitori di beni e servizi per fatture ricevute | 3.091.882 | 3.378.999 | (287.117) |
| Debiti per fatture da ricevere | 2.817.272 | 2.567.506 | 249.766 |
| Debiti V/Enti di ricerca | 1.419.275 | 1.391.727 | 27.548 |
| **Totale** | **7.328.429** | **7.338.232** | **(9.803)** |

La voce "Debiti verso fornitori di beni e servizi per fatture ricevute" è così dettagliabile:

| Fornitore | Valori in euro 31.12.2013 |
|---|---|
| LO SPLENDORE | 215.941 |
| ALPIQ ENERGIA ITALIA | 213.596 |
| ACCENTURE | 132.228 |
| BECTON DICKINSON ITALIA | 98.033 |
| 3V CHIMICA | 94.697 |
| S.I.A.L. - Società Italiana Articoli Laboratorio | 93.507 |
| EUROCLONE | 72.027 |
| ENERGETIC | 65.758 |
| LIFE TECHNOLOGIES ITALIA FIL. LIFE TECNOLOGIES EUROPE B.V | 61.406 |
| ROCHE DIAGNOSTICS | 56.881 |
| PERKIN ELMER ITALIA | 54.138 |
| TELECO | 48.749 |
| SAMECO | 47.694 |
| LIFE TECHNOLOGIES ITALIA (APPLIED BIOSYSTEMS DIVISION) Fil. Life technologies Europe BV | 45.815 |
| MILTENYI BIOTEC | 45.042 |
| THERMO FISHER SCIENTIFIC MILANO | 35.267 |
| EPPENDORF | 34.731 |
| MEDISOFT Sistemi Informatici | 33.020 |
| BMR GENOMICS | 25.254 |
| VM AGENCY DI V. MONTANELLI | 25.005 |
| ALFATEST | 24.343 |
| CHARLES RIVER LABORATORIES ITALIA | 24.223 |
| Ditta Eugenio Sabatini di Andrea Rondinini | 23.650 |
| AUROGENE | 22.681 |
| BIO-RAD LABORATORIES | 21.757 |
| UNIMED SCIENTIFICA | 20.480 |
| MILLIPORE | 20.376 |
| SIGMA ALDRICH | 19.649 |
| VWR INTERNATIONAL PBI | 19.293 |
| SOCIETA' ITALIANA CHIMICI | 18.910 |
| AB SCIEX | 18.213 |
| TECHNODAL | 17.563 |
| SPACE IMPORT-EXPORT S.R.L. | 13.858 |
| PLURISERVICE di Mauro Di Tommaso | 13.303 |
| CRISEL INSTRUMENTS | 12.561 |
| CISA S.P.A. | 12.104 |
| QIAGEN | 11.761 |
| BMD | 10.205 |
| IGA TECHNOLOGIES SERVICES | 10.075 |
| ALTRI | 1.258.088 |
| **Totale** | **3.091.882** |

## *D- 11) DEBITI TRIBUTARI*

I debiti tributari si riferiscono, come risulta dalla tabella di seguito esposta, da debiti per Iva (con riferimento sia all'attività istituzionale che commerciale), debiti verso Erario per imposte (IRES, IRAP e Irpef), da versare nell'esercizio 2014.

Si sottolinea che l'Agenzia delle Entrate ha ritenuto che l'Istituto possa essere annoverato tra i soggetti beneficiari della riduzione a metà dell'aliquota IRES per quanto attiene ai redditi fondiari derivanti da immobili destinati all'espletamento dei propri compiti istituzionali (ad eccezione del locale di Via Giano della Bella destinato ad attività ricreativa ad uso interno ed accatastato in categoria C1), nonché per i redditi derivanti da attività che, pur per natura da considerarsi commerciali si configurano, conformemente al TUIR ed alle interpretazioni dell'Agenzia delle Entrate, quali "attività marginali in rapporto di inequivoca strumentalità diretta ed immediata con il fine istituzionale perseguito dall'Istituto".

Di conseguenza , l'Istituto ha applicato l'aliquota ridotta a quelle attività in possesso dei requisiti richiesti dall'Agenzia.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) Debiti verso Erario per I.V.A. | 12.265 | 12.039 | 226 |
| b) Debiti verso Erario per imposte | 951.992 | 969.949 | (17.957) |
| c) Debiti verso Erario per ritenute fiscali su redditi | 3.047.773 | 3.187.504 | (139.731) |
| **Totale** | **4.012.030** | **4.169.492** | **(157.462)** |

## *D- 12) DEBITI VERSO ISTITUTI DI PREVIDENZA*

I debiti verso istituti di previdenza si riferiscono a debiti che verranno pagati nell'esercizio 2014.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) I.N.P.S. | 47.364 | 131.506 | (84.142) |
| b) I.N.A.I.L. | 7.911 | 9.084 | (1.173) |
| c) I.N.P.D.A.P. | 3.941.591 | 4.492.036 | (550.445) |
| r) Altre ritenute stipendi | 2.919 | 2.802 | 117 |
| **Totale** | **3.999.785** | **4.635.428** | **(635.643)** |

### *D- 13) ALTRI DEBITI*

Gli "altri debiti" risultano così composti:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) Debiti diversi | 1.582 | 36.989 | (35.407) |
| b) Debiti verso il personale dipendente | 188.572 | 171.436 | 17.136 |
| c) Lavoro parasubordinato | 20.104 | 21.081 | (977) |
| e) Debiti verso Direzione ed Organi Collegiali | - | - | - |
| **Totale** | **210.258** | **229.506** | **(19.248)** |

Come si evince dalla tabella su esposta il valore più rilevante degli "altri debiti" è dovuto ai "debiti verso il personale dipendente". Tali debiti derivano da indennità da liquidare al personale a tempo indeterminato e al personale a tempo determinato.

## E. RATEI E RISCONTI PASSIVI

I ratei e risconti passivi, come risulta dalla tabella seguente, sono composti in prevalenza da risconti passivi.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 1) Ratei Passivi | 59.920 | 21.874 | 38.046 |
| 2) Risconti Passivi | 734.989 | 1.561.814 | (826.825) |
| 3) Altri Ratei e Risconti Passivi | 3.389.333 | 3.603.591 | (214.258) |
| **Totale** | **4.184.242** | **5.187.279** | **(1.003.037)** |

### E - 1) RATEI PASSIVI

I ratei passivi rappresentano quote di costo di competenza dell'esercizio in chiusura, la cui collegata manifestazione numeraria avrà luogo nel successivo periodo amministrativo, essi si riferiscono a contratti relativi a manutenzione, noleggi canoni.

## E - 2) RISCONTI PASSIVI

I risconti passivi sono così dettagliabili.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Attività convenzionale/progettuale | 734.989 | 1.561.814 | (826.825) |
| **Totale** | **734.989** | **1.561.814** | **(826.825)** |

I risconti passivi relativi all'attività convenzionale/progettuale evidenziati, invece, si riferiscono al rinvio agli esercizi futuri dei proventi non correlati a costi sostenuti nell'esercizio 2013.

I residui dei contributi e dei corrispettivi derivanti da contratti e convenzioni stipulati negli anni precedenti al 2005, come già evidenziato nelle premesse, sono stati contabilizzati come risconti passivi al 31.12.2013 come rivalutazione dei risconti passivi al 31.12.2012.

L'ammontare dei risconti passivi al 31.12.2013 risulta diminuito, rispetto all'anno precedente perché, come ricordato, dal rendiconto economico 2005, si è iniziata una nuova procedura di rivalutazione delle varie commesse che ha comportato:

⇨ il proseguimento del riesame di tutti i contratti giunti a scadenza al 31/12/2013, e per i quali, sono stati contabilizzati i proventi di competenza che in numerosi casi sono risultati pari alla quota finale di "overhead".

⇨ il proseguimento del riesame di tutti i contratti giunti a scadenza al 31/12/2013, ma per i quali risulta ancora un credito, ritenuto esigibile nei confronti del committente, e per i quali il risconto passivo al 31.12.2012 (proventi all'01.01.2013) è stato rivalutato stornando la quota che non sarà mai richiesta alla controparte, in virtù di minori costi effettivi sostenuti per la realizzazione della ricerca.

Si rappresenta che nell'ambito del finanziamento derivante dalla legge 27.12.2002 n. 89 - Programma Italia Usa - finanziamento anno 2004 - la prima fase di numerose attività di ricerca è terminata. Rimane invece ancora attivo un'ultima quota del contributo ai progetti di ricerca sulle cellule staminali, le cui attività di ricerca sono ancora in corso.

Il dettaglio della ricostruzione dei risconti passivi per capitolo di bilancio è desumibile dalla seguente tabella:

Importi in Euro

| | Risconti passivi al 31/12/2013 | Risconti passivi al 31/12/2012 | Variazione "Proventi al 31/12/2012" |
|---|---|---|---|
| Cap. 235/507 (programma Chiron) | 154.192 | 154.452 | (260) |
| Cap. 203/512-526-527-528-529-530-531 | 90.621 | 552.894 | (462.273) |
| Cap 202/502 Ricerca finalizzata 1% | 161.422 | 166.404 | (4.982) |
| Cap. 216/508 (Contributi ricerche particolari) | 328.754 | 688.064 | (359.310) |
| **Totale** | **734.989** | **1.561.814** | **(826.825)** |

## E - 3) ALTRI RATEI E RISCONTI PASSIVI

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Altri risconti passivi | 3.389.333 | 3.603.591 | (214.258) |
| **Totale** | **3.389.333** | **3.603.591** | **(214.258)** |

Nella posta "Altri risconti passivi" sono stati allocati i contributi ricevuti per far fronte a ristrutturazione ed ammodernamento di immobilizzazioni, esposti in bilancio con modalità che prevede "l'accredito graduale al conto economico" in connessione alla vita utile del bene (principio contabile n. 16). Tale metodo consiste nell'accreditare al conto economico il contributo gradatamente sulla vita utile dei cespiti. Con il metodo "dei risconti" i contributi, imputati al conto economico, vengono rinviati per competenza agli esercizi successivi attraverso l'iscrizione dei risconti passivi.

## CONTI D'ORDINE

Non risultano valorizzati per l'esercizio 2013.

# Conto Economico

## *Sintesi del Conto Economico*

In sintesi, i dati del conto economico possono così riassumersi: il valore della produzione dell'esercizio 2013 ammonta ad Euro 167.828.785, mentre i costi della produzione si sono assestati ad un valore pari ad Euro 164.176.335 con un risultato positivo (differenza tra valore della produzione e costi della produzione) pari ad Euro 3.652.450.

A questo primo risultato (Euro 3.652.450) bisogna aggiungere i proventi finanziari maturati nell'esercizio (Euro 70.822) e sottrarre le partite straordinarie (Euro 263.736), raggiungendo così un risultato positivo prima delle imposte pari a Euro 3.459.536; considerando anche le imposte maturate (Euro 7.258.357), viene realizzato un disavanzo economico dell'esercizio pari a Euro 3.798.821.

# A. Valore della produzione

## *A- 1) Prestazioni a terzi*

Il dettaglio della voce in oggetto è esposto nella tabella di seguito riportata.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Certificazioni CE | 487.755 | 773.729 | (285.974) | -37,0% |
| Proventi derivanti da brevetti per invenzioni industriali, | 99.096 | 43.288 | 55.808 | 128,9% |
| Proventi da corsi di formazione richiesti da organi pubblici e | 4.800 | 70.285 | (65.485) | -93,2% |
| Overhed sulle entrate da contributi | - | - | - | - |
| Proventi per il funzionamento dell'organismo responsabile | - | - | - | - |
| Locazioni beni strumentali | 9.900 | 11.797 | (1.897) | -16,1% |
| Biblioteca | 849 | 1.477 | (628) | -42,5% |
| Revisioni d'analisi tossicologica | 42.989 | 65.211 | (22.222) | -34,1% |
| Revisioni d'analisi alimenti | 212.492 | 203.798 | 8.694 | 4,3% |
| Revisioni d'analisi medicina veterinaria | 19.892 | 14.122 | 5.770 | 40,9% |
| Valutazione esterna di qualità - Progetto METOS | 19.200 | 36.400 | (17.200) | -47,3% |
| Accreditamento Trichinella | 52.734 | 52.280 | 454 | 0,9% |
| Contributo D.Lgs. 432/98 | 192.320 | 131.350 | 60.970 | 46,4% |
| Controlli di Stato per sieri e vaccini | 1.215.927 | 1.291.139 | (75.212) | -5,8% |
| Controlli di Stato su prodotti tossicologici | 671.172 | 613.730 | 57.442 | 9,4% |
| Controlli di Stato per prodotti veterinari | 6.002 | 4.092 | 1.910 | 46,7% |
| Controlli di Stato per prodotti farmaceutici | - | 17.000 | (17.000) | -100,0% |
| Controlli di Stato prodotti dietetici e prima infanzia | - | - | - | - |
| Controlli di Stato per farmaci di nuova istituzione | 15.004 | 16.500 | (1.496) | -9,1% |
| Indagini diagnostiche | 6.265 | 1.000 | 5.265 | 526,5% |
| Controlli di Stato: test diagnostici | 30.570 | 33.130 | (2.560) | -7,7% |
| Documentazione on.line | 2.630 | 4.540 | (1.910) | -42,1% |
| Altri eventuali proventi | 4.427 | 1.000 | 3.427 | 342,7% |
| Prestazioni conv. ACCREDIA-ISS | - | 22.848 | (22.848) | -100,0% |
| **Totale** | **3.094.024** | **3.408.716** | **(314.692)** | **-9,2%** |

## *A- 2) Trasferimenti a copertura di spese correnti*

L'ammontare dei trasferimenti a copertura spese correnti è pari ad Euro 105.938.395. Di seguito si riporta il dettaglio della sua composizione.

Importi in Euro

| PROVENTI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) Trasferimenti Correnti Indistinti | 99.527.018 | 102.159.207 | (2.632.189) | -2,6% |
| b) Trasferimenti vincolati a progetti autofinanziati | 260 | - | 260 | - |
| c) Trasferimenti vincolati per Personale T. Determinato | - | - | - | - |
| d) Altri Trasferimenti Vincolati | 667.634 | 821.866 | (154.232) | -18,8% |
| e) Trasferimenti per il Centro Nazionale Trapianti | 3.977.852 | 4.553.824 | (575.972) | -12,6% |
| f) Trasferimenti per il Centro Nazionale Sangue | 1.765.631 | 2.500.000 | (734.369) | -29,4% |
| **Totale** | **105.938.395** | **110.034.897** | **(4.096.502)** | **-3,7%** |

## *A-2)-a Trasferimenti correnti indistinti*

I proventi per trasferimenti indistinti sono pari ad Euro 99.527.018 come di seguito indicato nel sottoconto, "contributi per spese correnti":

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Contributi per spese correnti indistinte | 99.527.018 | 102.159.207 | (2.632.189) | -2,6% |
| Contributi per altre specifiche norme di legge | - | - | - | - |
| Totale | **99.527.018** | **102.159.207** | **(2.632.189)** | **-2,6%** |

## *A-2)-b Trasferimenti correnti vincolati a progetti autofinanziati*

Per l'anno 2013 i proventi per trasferimenti correnti, vincolati a progetti autofinanziati sono pari ad Euro 260 relativi a proventi a copertura di spese capitolo 507.

## *A-2)-c Trasferimenti vincolati a spese correnti per personale a tempo determinato*

Per l'anno 2013 i proventi per trasferimenti vincolati a spese correnti per personale a tempo determinato non sono valorizzati.

I proventi destinati alla copertura dei costi per personale a tempo determinato dell'esercizio 2013 derivano:

- per quanto concerne i contratti a termine di cui all'art.92, comma 7 della L. n. 388/2000 (legge finanziaria 2001) - impegnati sul capitolo di spesa n. 116 per il trattamento economico fisso ed accessorio, sui capitoli di spesa nn. 110 e 103 per i relativi oneri sociali ed Irap - dalle risorse provenienti dall'avanzo per Euro 1.052.721, dalle risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 217 per Euro 1.752.924, dalle risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 210 per Euro 2.486.686, e parte dalle risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 233 per Euro 1.000.000.
- per quanto concerne il trattamento economico del personale a tempo determinato assunto ai sensi dell'art. 5 della legge n.401/2000, dal finanziamento con fondi di bilancio per il 50% (per Euro 278.014 dalle risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 215, per Euro 14.136 dalle risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 210) e per il restante 50% da risorse relative alle entrate riscosse sul cap. 217 per un importo di Euro 143.646 e da risorse derivanti da avanzo per un importo di Euro 148.504. L'importo globale pari ad Euro 584.300 è stato ripartito in spesa sui seguenti capitoli: cap. 107 per il trattamento economico fisso ed accessorio e sui capitoli di spesa nn. 110 e 103 per i relativi oneri sociali ed Irap.

Le risorse destinate alla copertura dei costi per personale a tempo determinato si possono dunque così sintetizzare:

| TRASFERIMENTI VINCOLATI ALLA COPERTURA DEL PERSONALE TEMPO DETERMINATO | | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Valore | % |
| Risorse prelevate da avanzo di amministrazione | | 1.052.721 | 2.419.129 | (1.366.408) | -56% |
| Risorse prelevate da cap. 233 | | 1.000.000 | - | 1.000.000 | - |
| Risorse prelevate da cap. 217 | | 1.752.924 | 1.690.000 | 62.924 | 4% |
| Risorse prelevate da cap. 210 | | 2.486.686 | 3.400.000 | (913.314) | -27% |
| Risorse prelevate da cap. 215 | | - | 526.146 | (526.146) | -100% |
| **Totale** | **(A)** | **6.292.331** | **8.035.275** | **(1.742.944)** | **-22%** |
| Risorse prelevate da avanzo di amministrazione | | 148.504 | 1.000.000 | (851.496) | -85,1% |
| Risorse prelevate da cap. 217 | | 143.646 | 609.065 | (465.419) | -76,4% |
| **Totale risorse prelevate da progetti (50%)** | **(B)** | **292.150** | **1.609.065** | **(1.316.915)** | **-81,8%** |
| **Risorse prelevate da cap. 215 - 210 (50% autofinanziato)** | **(C)** | **292.150** | **1.609.065** | **(1.316.915)** | **-81,8%** |
| **Totale risorse per Personale T. Determinato Art. 5 L 401/00** | **(D = B+C)** | **584.300** | **3.218.130** | **(2.633.830)** | **-81,8%** |
| **TOTALE TRASFERIMENTI PER PERSONALE TEMPO DETERMINATO** | **E = (A+D)** | **6.876.631** | **11.253.405** | **(4.376.774)** | **-38,9%** |

## *A-2)-d Altri trasferimenti correnti vincolati*

Gli altri trasferimento correnti vincolati risultano dalla seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.207 | - | 53.295 | (53.295) | -100% |
| **Totale** | **-** | **53.295** | **(53.295)** | **-100%** |

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.220 | 153.646 | 154.937 | (1.291) | -0,8% |
| **Totale** | **153.646** | **154.937** | **(1.291)** | **-0,8%** |

| CSC | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.243 CSC | 513.988 | 613.634 | (99.646) | -16,2% |
| **Totale** | **513.988** | **613.634** | **(99.646)** | **-16,2%** |

## *A-2)-e Trasferimenti per il Centro Nazionale Trapianti*

I trasferimenti per il CNT risultano dalla seguente tabella:

Importi in Euro

| CNT | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.206 CNT | 3.977.852 | 4.553.824 | (575.972) | -12,6% |
| **Totale** | **3.977.852** | **4.553.824** | **(575.972)** | **-12,6%** |

## A-2)-f Trasferimenti per il Centro Nazionale Sangue

Importi in Euro

| CNS | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.238 CNS | 1.765.631 | 2.500.000 | (734.369) | -29,4% |
| **Totale** | **1.765.631** | **2.500.000** | **(734.369)** | **-29,4%** |

## *A – 4) Variazioni delle rimanenze dei lavori in corso di esecuzione*

Come già evidenziato nelle note dei lavori in corso di esecuzione iscritti quale posta dell'attivo dello Stato Patrimoniale, la rilevazione delle rimanenze finale dei lavori in corso assume particolare importanza perché ha permesso l'identificazione, per ciascuna commessa affidata all'Istituto (cd convenzioni), di determinare, in modo attendibile, il risultato intermedio o finale ottenuto dalla commessa. Si fornisce, nella tabella che segue, la rappresentazione del valore delle rimanenze finali dei lavori in corso su ordinazione al 31.12.2013, al netto delle rimanenze finali al 31.12.2012 (rimanenze iniziali al 01.01.2013).

Importi in Euro

| | **Rimanenze finali Lavori in corso su convenzioni c/terzi al 31/12/2013** | **Rimanenze iniziali Lavori in corso su convenzioni c/terzi al 01/01/2013** |
|---|---|---|
| Finanziamenti da cap. 202 (Ric. Fin. 1% FSN) | 16.155.369 | 15.534.604 |
| Finanziamenti da cap. 204 ( Lotta prev. uso sost. stupefacenti) | - | 1.899.493 |
| Finanziamenti da cap. 216 (Contributi ricerche particolari) | 86.676.785 | 75.245.531 |
| Finanziamenti da cap. 205 (Prog.Cofinanziati Art.92 L.388/2000 ) | - | - |
| Finanziamenti da cap. 203 (progetti di cui alla L 289/2002 - 1 anno ) | 43.021.178 | 42.770.810 |
| Finanziamenti da cap. 240 (progetti di cui all'art. 56 L289/2002 - 2 anno) | - | - |
| Finanziamenti da cap. 230 (accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività) | 37.000.000 | 43.620.701 |
| Finanziamenti da cap. 241 (programma Alleanza Contro il Cancro) | 27.882.799 | 27.882.799 |
| Finanziamenti da cap. 235 (Bando nazionale AIDS e ricerca sul vaccino HIV) | 7.450.308 | 5.205.233 |
| **Totale al netto delle rimanenze iniziali al 01/01** | **6.116.225** | **15.871.814** |

Per quanto riguarda il valore dei lavori in corso per convenzioni relativamente all'anno 2013, come evidenziato nella tabella di seguito riportata, esso è notevolmente diminuito in quanto è terminato una parte Programma Italia-Usa - anno 2006/2010 - che si completerà definitivamente nell'anno 2014.

Importi in Euro

| Lavori in corso su ordinazione | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza |
|---|---|---|---|
| *Lavori in corso per convenzioni* | 6.116.225 | 15.871.814 | - 9.755.589 |
| | | | |

## *A-6) Altri ricavi e proventi*

Gli altri ricavi e proventi risultano dalla seguente tabella:

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Ricavi diversi e prestazioni varie** | | | | |
| Penali attive | 74.415 | 141.489 | (67.074) | -47,4% |
| Altri ricavi | 417.831 | 557.026 | - 139.195 | -25,0% |
| **Tot. A** | **492.246** | **698.515** | **(206.269)** | **-29,5%** |
| **b) Sterilizzazione ammortamenti** | | | | |
| Utilizzo contributi (sterilizzazione amm.ti) | 969.581 | 2.820.610 | - 1.851.029 | -65,6% |
| **Tot. B** | **969.581** | **2.820.610** | **(1.851.029)** | **-65,6%** |
| | | | | |
| **Tot. Complessivo** | **1.461.827** | **3.519.125** | **(2.057.298)** | **-58,5%** |

In particolare la voce "sterilizzazione ammortamenti" si riferisce alla neutralizzazione dell'effetto economico del costo per ammortamenti, relativo a immobilizzazioni acquisite o ristrutturate grazie a contributi in conto capitale. In particolare, il valore dell'esercizio 2013 si riferisce alla sterilizzazione dell'ammortamento delle ristrutturazioni, e al 95% della quota d'ammortamento del fabbricato di Via Giano Della Bella, poiché l'acquisto di tale immobile è stato a suo tempo finanziato con specifici contributi in conto capitale per il 95% del suo costo d'acquisto, appostati nel netto patrimoniale e richiamati per quota negli esercizi di competenza.

# B. Costi della produzione

Si riporta di seguito un prospetto riassuntivo del costo della produzione.

Importi in Euro

| COSTI PER ACQUISTO DI BENI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **B - COSTI DELLA PRODUZIONE** | | | | |
| **6 Materie prime, sussidiarie, di consumo, merci** | | | | |
| a Beni Inventariati | 89.090 | 272.223 | (183.133) | -67,3% |
| b Beni Non inventariati | 8.054.719 | 8.901.648 | (846.929) | -9,5% |
| **Totale 6** | **8.143.809** | **9.173.871** | **(1.030.062)** | **-11,2%** |
| **7 Prestazione di servizi da terzi** | | | | |
| a Consulenza e assistenza | 3.216.867 | 3.159.989 | 56.878 | 1,8% |
| b Promozione | 345.778 | 737.212 | (391.434) | -53,1% |
| c Servizi ausiliari | 4.371.452 | 3.842.210 | 529.242 | 13,8% |
| d Formazione personale interno | 263.158 | 252.028 | 11.130 | 4,4% |
| e Informazione formazione personale esterno all'istituto | 2.286.535 | 2.642.770 | (356.235) | -13,5% |
| f Spese di manutenzione ordinaria | 3.919.678 | 4.400.156 | (480.478) | -10,9% |
| g Servizi ristorazione | 311.552 | 395.144 | (83.592) | -21,2% |
| h Utenze e canoni | 4.347.732 | 4.732.955 | (385.223) | -8,1% |
| i Costi per assicurazioni | 78.901 | 204.760 | (125.859) | -61,5% |
| l Altri costi | 917.032 | 1.301.617 | (384.585) | -29,5% |
| m Lavoro parasubordinato | 2.846.514 | 3.571.253 | (724.739) | -20,3% |
| n Dipendenti altre amministrazioni | 599.584 | 614.366 | (14.782) | -2,4% |
| **Totale 7** | **23.504.783** | **25.854.460** | **(2.349.677)** | **-9,1%** |
| **8 Godimento di beni di terzi** | | | | |
| a Locazioni e affitti | 480.873 | 475.688 | 5.185 | 1,1% |
| b Locazioni finanziarie | - | 41.753 | (41.753) | -100,0% |
| c Oneri e spese per altri diritti di godimento | 362.256 | 433.635 | (71.379) | -16,5% |
| **Totale 8** | **843.129** | **951.076** | **(107.947)** | **-11,3%** |
| **9 Personale** | | | | |
| a Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo indeterminato | 65.001.387 | 63.768.860 | 1.232.527 | 1,9% |
| b Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo determinato | 15.059.789 | 16.251.184 | (1.191.395) | -7,3% |
| c Oneri sociali retribuzioni a tempo indeterminato | 16.336.464 | 15.984.866 | 351.598 | 2,2% |
| d Oneri sociali retribuzioni a tempo determinato | 3.649.878 | 3.920.894 | (271.016) | -6,9% |
| e Missioni italiane | 567.000 | 751.692 | (184.692) | -24,6% |
| f Missioni estere | 1.088.623 | 1.154.999 | (66.376) | -5,7% |
| g-h Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblighi simili | 4.331.025 | 4.746.427 | (415.402) | -8,8% |
| i Altri costi del personale | 1.983.456 | 1.819.986 | 163.470 | 9,0% |
| **Totale 9** | **108.017.622** | **108.398.908** | **(381.286)** | **-0,4%** |
| **10 Ammortamenti e svalutazioni** | | | | |
| a Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali | 798.818 | 3.159.468 | (2.360.650) | -74,7% |
| b Ammortamento delle immobilizzazioni materiali | 5.846.648 | 6.190.805 | (344.157) | -5,6% |
| c Altre svalutazioni delle immobilizzazioni | - | - | - | - |
| **Totale 10** | **6.645.466** | **9.350.273** | **(2.704.807)** | **-28,9%** |
| **11 Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo** | | | | |
| a Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo | 5.214 | 49.432 | (44.218) | -89,5% |
| **Totale 11** | **5.214** | **49.432** | **(44.218)** | **-89,5%** |
| **13 Altri accantonamenti** | | | | |
| a Accantonamento per rinnovi contrattuali | - | - | - | - |
| **Totale 13** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| **14 Oneri diversi di gestione** | | | | |
| a Imposte e tasse escluse quelle sul reddito | 626.688 | 619.304 | 7.384 | 1,2% |
| b Spese per il funzionamento degli organi dell'Ente | 616.143 | 757.127 | (140.984) | -18,6% |
| e Contributi a carico dell'Istituto | 104.319 | 169.269 | (64.950) | -38,4% |
| f Spese e oneri diversi | 486.990 | 855.465 | (368.475) | -43,1% |
| g Arrotondamento per stampa bilancio | (2) | (1) | (1) | 100,0% |
| i Esborso da contenzioso | 22.567 | 19.984 | 2.583 | 12,9% |
| l Contributi a favore di terzi | 15.159.605 | 18.878.424 | (3.718.819) | -19,7% |
| **Totale 14** | **17.016.312** | **21.299.572** | **(4.283.260)** | **-20,1%** |
| **TOTALE B - COSTI DELLA PRODUZIONE** | **164.176.335** | **175.077.592** | **(10.901.257)** | **-6,2%** |

## *B-6) Materie prime, sussidiarie e di consumo e merci*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per materie prime sussidiarie e di consumo.

Importi in Euro

| COSTI PER ACQUISTO DI BENI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Beni Inventariati** | | | | |
| Vestiario | - | 6.943 | (6.943) | -100,0% |
| Accessori per uffici, alloggi, mense | 7.300 | 9.251 | (1.951) | -21,1% |
| Strumenti tecnico- specialistici | 7.414 | 28.285 | (20.871) | -73,8% |
| Libri e riviste | 74.376 | 227.744 | (153.368) | -67,3% |
| | **89.090** | **272.223** | **(183.133)** | **-67,3%** |
| **b) Beni Non inventariati** | | | | |
| Cancelleria | 573.624 | 495.646 | 77.978 | 15,7% |
| Riviste, giornali, pubblicazioni, ecc. | 305.169 | 271.444 | 33.725 | 12,4% |
| Materiale tecnico e specialistico | 5.831.032 | 6.237.492 | (406.460) | -6,5% |
| Vetrerie | 299 | 356 | (57) | -16,0% |
| Prodotti chimici | 72.356 | 364.603 | (292.247) | -80,2% |
| Forniture azoto | 51.612 | 91.822 | (40.210) | -43,8% |
| Gas compressi | 133.472 | 148.557 | (15.085) | -10,2% |
| Materiale radioattivo | 6.102 | 4.860 | 1.242 | 25,6% |
| Materiale monouso | 88.507 | 60.470 | 28.037 | 46,4% |
| Materiale igienico | 9.402 | - | 9.402 | |
| Beni di rappresentanza e onoref. | 2.311 | - | 2.311 | |
| Medicinali e materiale sanitario | - | 2.075 | (2.075) | |
| Carbolubrificanti e conbustibili | 88.554 | 66.891 | 21.663 | 32,4% |
| Animali, mangimi | 137.962 | 193.272 | (55.310) | -28,6% |
| Altri materiali di consumo | 696.220 | 939.712 | (243.492) | -25,9% |
| Sconti, abbuoni, resi su acquisti | - | - | - | - |
| Operazioni doganali | 7.633 | 3.112 | 4.521 | 145,3% |
| Spese di trasporto extracee | 21.330 | 17.436 | 3.894 | 22,3% |
| Altre spese | 29.134 | 3.900 | 25.234 | 647,0% |
| **Tot. B** | **8.054.719** | **8.901.648** | **(846.929)** | **-9,5%** |
| **Tot. Complessivo** | **8.143.809** | **9.173.871** | **(1.030.062)** | **-11,2%** |

## *B- 7) Prestazione di servizi da terzi*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per servizi da terzi.

Importi in Euro

| COSTI PER SERVIZI (1 di 3) | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Consulenza e assistenza** | | | | |
| Rimborsi spese viaggi e trasferte per consigli, comitati ... | 638 | 429 | 209 | 48,7% |
| Compensi cons. giuridico-amministrativa | 125.914 | 137.862 | (11.948) | -8,7% |
| Rimb. spese per viaggi e trasferte per consul.tecnico-scientifiche | 16.097 | 21.603 | (5.506) | -25,5% |
| Compensi cons. tecnico-scientifica | 576.449 | 864.758 | (288.309) | -33,3% |
| Rimborso spese viaggi e trasferte consulenze informatiche | - | - | - | - |
| Compensi cons. serv. Inform. | 468.895 | 543.669 | (74.774) | -13,8% |
| Servizi accesso base dati ed altri | 553.266 | 633.378 | (80.112) | -12,6% |
| Rimb. spese viaggi e trasferte interpretariato e traduzioni | - | - | - | - |
| Compensi cons. interpretariato e traduzioni | 33.986 | 44.832 | (10.846) | -24,2% |
| Rimborsi spese per consulenze ricevute da imprese | 35.534 | 3.025 | 32.509 | 1074,7% |
| Compensi per consulenze ricevute da imprese | 181.657 | 8.940 | 172.717 | 1932,0% |
| Altre prestazioni amministrative | 408.386 | 80.957 | 327.429 | 404,4% |
| Assistenza medico-sanitaria | 140.957 | 135.606 | 5.351 | 3,9% |
| Altre prestazioni di laboratorio | 396.115 | 412.506 | (16.391) | -4,0% |
| Altre prestazioni (interviste) | 87.120 | 971 | 86.149 | 8872,2% |
| Assistenza tecnica | 191.853 | 271.453 | (79.600) | -29,3% |
| **Totale A** | **3.216.867** | **3.159.989** | **56.878** | **1,8%** |
| **b) Promozione** | | | | |
| Spese comunicazione e divulgazione | 185.541 | 444.688 | (259.147) | -58,3% |
| Organizzazione manifestazioni a carattere ufficiale | 160.237 | 292.524 | (132.287) | -45,2% |
| **Totale B** | **345.778** | **737.212** | **(391.434)** | **-53,1%** |
| **c) Servizi ausiliari** | | | | |
| Sorveglianza e custodia | - | 836 | (836) | -100,0% |
| Stampa e rilegatura | 236.204 | 400.896 | (164.692) | -41,1% |
| Pulizia e lavanderia | 1.631.869 | 1.621.630 | 10.239 | 0,6% |
| Spese di trasporto, trasloco e facchinaggio | 388.012 | 421.973 | (33.961) | -8,0% |
| Spese di trasporto intrace | 24.229 | 26.204 | (1.975) | -7,5% |
| Disinfestazione e derattizzazione | 16.419 | 21.531 | (5.112) | -23,7% |
| Smaltimento rifiuti | 456.173 | 440.527 | 15.646 | 3,6% |
| Altri servizi | 689.641 | 149.152 | 540.489 | 362,4% |
| Servizi pubblicazione | 928.905 | 759.461 | | 0,0% |
| **Totale C** | **4.371.452** | **3.842.210** | **359.798** | **9,4%** |

| COSTI PER SERVIZI (2 di 3) | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **d) Formazione personale interno** | | | | |
| Formazione professionale e aggiornam. personale interno | 211.408 | 147.149 | 64.259 | 43,7% |
| Teleformazione | - | 206 | (206) | -100,0% |
| Spese di accreditamento corsi e convegni personale interno | 34.219 | 4.350 | 29.869 | 686,6% |
| Spese per segreteria corsi e convegni personale interno | - | - | - | - |
| Altre (materiale didattico) | - | - | - | - |
| Spese per servizi accessori ai corsi | 17.531 | 100.323 | (82.792) | -82,5% |
| **Totale D** | **263.158** | **252.028** | **11.130** | **4,4%** |
| **e) Informazione formazione personale esterno all'istituto** | | | | |
| Formazione professionale personale esterno | 99.619 | 460.300 | (360.681) | -78,4% |
| Borse di studio | 2.076.330 | 2.104.395 | (28.065) | -1,3% |
| Spese per servizi accessori ai corsi e convegni | - | - | - | - |
| Spese di accreditamento corsi e convegni | 35.829 | 27.101 | 8.728 | 32,2% |
| Spese per segreteria corsi e convegni personale esterno | - | - | - | - |
| Altre (materiale didattico) | 74.757 | 50.974 | 23.783 | 46,7% |
| **Totale E** | **2.286.535** | **2.642.770** | **(356.235)** | **-13,5%** |
| **f) Spese di manutenzione ordinaria** | | | | |
| Manutenzione immobili | 270.538 | 383.657 | (113.119) | -29,5% |
| Manutenzione mobili, arredi, accessori | 920 | 360 | 560 | 155,6% |
| Manutenzione impianti e macchinari | 2.772.152 | 2.954.827 | (182.675) | -6,2% |
| Verifiche e manutenzioni su altri beni | 442.744 | 501.062 | (58.318) | -11,6% |
| Manutenzione hardware | 206.008 | 186.626 | 19.382 | 10,4% |
| Manutenzione software | 215.154 | 355.801 | (140.647) | -39,5% |
| Altre manutenzioni | 12.162 | 17.823 | (5.661) | -31,8% |
| **Totale F** | **3.919.678** | **4.400.156** | **(480.478)** | **-10,9%** |
| **g) Servizi ristorazione** | | | | |
| Servizi ristorazione | 177.969 | 175.678 | 2.291 | 1,3% |
| Servizi ristorazione per corsi | 11.802 | 12.237 | (435) | -3,6% |
| Catering | 121.781 | 207.229 | (85.448) | -41,2% |
| **Totale G** | **311.552** | **395.144** | **(83.592)** | **-21,2%** |
| **h) Utenze e canoni** | | | | |
| Telefonia con apparecchi stabili | 136.763 | 203.146 | (66.383) | -32,7% |
| Telefonia con impianti mobili (cellulari) | 86.772 | 130.502 | (43.730) | -33,5% |
| Telefoniche esterne | - | - | - | - |
| Reti di trasmissioni | 99.273 | 185.998 | (86.725) | -46,6% |
| Energia elettrica | 2.885.469 | 3.129.968 | (244.499) | -7,8% |
| Acqua | 286.035 | 307.556 | (21.521) | -7,0% |
| Gas | 658.840 | 608.145 | 50.695 | 8,3% |
| Altri canoni | 98.171 | 1.852 | 96.319 | 5200,8% |
| Postali e telegrafiche | 96.409 | 165.788 | (69.379) | -41,8% |
| Base dati on line | - | - | - | - |
| **Totale H** | **4.347.732** | **4.732.955** | **(385.223)** | **-8,1%** |

| COSTI PER SERVIZI (3 di 3) | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **i) Costi per assicurazioni** | | | | |
| Premi di assicurazione | - | - | - | - |
| Assicurazioni autoveicoli | 2.979 | 4.497 | (1.518) | -33,8% |
| Altre assicurazioni | 75.922 | 200.263 | (124.341) | -62,1% |
| **Totale I** | **78.901** | **204.760** | **(125.859)** | **-61,5%** |
| **l) Altri costi** | | | | |
| Pubblicità | 54.073 | 58.465 | (4.392) | -7,5% |
| Costi connessi promozione/divulgazione salute | 117.445 | - | | |
| Servizi agenzia viaggi | 517.311 | 718.821 | (201.510) | -28,0% |
| Pernottamento | 121.813 | 217.555 | (95.742) | -44,0% |
| Costi accreditamento - ACCREDIA | 50.887 | 14.458 | | |
| Spese programmi e progetti lotta e prevenzione HIV | - | - | - | - |
| Costi per rilevamenti statistici e censimenti vari | 55.503 | 292.318 | (236.815) | -81,0% |
| **Totale L** | **917.032** | **1.301.617** | **(538.459)** | **-41,4%** |
| **m) Lavoro parasubordinato** | | | | |
| Emolumenti liquidati al personale parasubordinato | 2.426.205 | 3.041.937 | (615.732) | -20,2% |
| Oneri sociali personale parasubordinato | 347.132 | 453.345 | (106.213) | -23,4% |
| Indennità e spese missione personale parasubordinato | 73.177 | 75.971 | (2.794) | -3,7% |
| Oneri sociali missioni italia/estero pers. parasubordinato | - | - | - | - |
| **Totale M** | **2.846.514** | **3.571.253** | **(724.739)** | **-20,3%** |
| **n) Dipendenti altre amministrazioni** | | | | |
| Emolumenti personale di altre amministrazioni | 332.571 | 334.487 | (1.916) | -0,6% |
| Oneri sociali personale altre amministrazioni | 83.272 | 46.681 | 36.591 | 78,4% |
| Indennità e spese missione dipendenti altre amministrazioni | 183.741 | 233.198 | (49.457) | -21,2% |
| **Totale N** | **599.584** | **614.366** | **(14.782)** | **-2,4%** |
| **Totale Complessivo Costi per Servizi** | **23.504.783** | **25.854.460** | **(2.672.995)** | **-10,3%** |

## *B- 8) Costi per godimento beni di terzi*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per godimento beni di terzi.

Importi in Euro

| COSTI PER GODIMENTO BENI DI TERZI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Locazioni e affitti** | | | | |
| Canoni e spese beni immobili | 139.498 | 137.517 | 1.981 | 1,4% |
| Canoni e spese noleggio hardware | 1.219 | 20.327 | (19.108) | -94,0% |
| Canoni e spese noleg. macchinari ed attrezzature | 285.756 | 259.775 | 25.981 | 10,0% |
| Canoni e spese noleggio apparecchi telefonici | 556 | 8.508 | (7.952) | -93,5% |
| Canoni e spese noleggio autovetture | 51.731 | 49.106 | 2.625 | 5,3% |
| Altri canoni di locazione | 2.113 | 455 | 1.658 | 364,4% |
| **Totale A** | **480.873** | **475.688** | **3.204** | **0,7%** |
| **b) Locazioni finanziarie** | | | | |
| Locazioni e spese complementari attrezzature | - | 41.753 | (41.753) | -100,0% |
| **Totale B** | **-** | **41.753** | **(41.753)** | **-100,0%** |
| **c) Oneri e spese per altri diritti di godimento** | | | | |
| Uso ed usufrutto | - | - | - | - |
| Servitù attive | - | - | - | - |
| Licenze d'uso software | 362.256 | 433.635 | (71.379) | -16,5% |
| **Totale C** | **362.256** | **433.635** | **(71.379)** | **-16,5%** |
| **Totale Complessivo** | **843.129** | **951.076** | **(109.928)** | **-11,6%** |

## *B- 9) Personale*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi del personale.

| COSTI DEL PERSONALE | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo indeterminato** | | | | |
| Trattamento di base | 53.909.176 | 52.646.182 | 1.262.994 | 2,4% |
| Indennità di radiazione | 20.605 | 22.143 | (1.538) | -6,9% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 9.414.670 | 9.530.733 | (116.063) | -1,2% |
| Indennità di rischio (biologico) | - | - | - | - |
| Indennità di reperibilità | 49.272 | 50.927 | (1.655) | -3,2% |
| Indennità di turno | 231.955 | 228.016 | 3.939 | 1,7% |
| Indennità centralinisti non vedenti | 803 | 785 | 18 | 2,3% |
| Straordinario | 5.836 | 8.171 | (2.335) | -28,6% |
| Altre indennità | 1.369.070 | 1.281.903 | 87.167 | 6,8% |
| **Totale A** | **65.001.387** | **63.768.860** | **1.232.527** | **1,9%** |
| **b) Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo determinato** | | | | |
| Trattamento di base | 13.951.150 | 14.829.155 | (878.005) | -5,9% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 914.268 | 1.252.648 | (338.380) | -27,0% |
| Indennità di reperibilità | 7.095 | 6.546 | 549 | 8,4% |
| Indennità di turno | 17.825 | 18.757 | (932) | -5,0% |
| Straordinario | - | - | - | - |
| Altre indennità | 169.451 | 144.078 | 25.373 | 17,6% |
| **Totale B** | **15.059.789** | **16.251.184** | **(1.191.395)** | **-7,3%** |
| **c) Oneri sociali retribuzioni a tempo indeterminato** | | | | |
| INPS | 3.231 | 62.756 | (59.525) | -94,9% |
| INPDAP | 16.320.287 | 15.908.331 | 411.956 | 2,6% |
| INPGI | 12.946 | 13.779 | | |
| **Totale C** | **16.336.464** | **15.984.866** | **352.431** | **2,2%** |
| **d) Oneri sociali retribuzioni a tempo determinato** | | | | |
| INPS | 19.558 | - | 19.558 | - |
| INPDAP | 3.621.832 | 3.914.716 | (292.884) | -7,5% |
| INPGI | 8.488 | 6.178 | 2.310 | 37,4% |
| **Totale D** | **3.649.878** | **3.920.894** | **(273.326)** | **-7,0%** |
| **e) Missioni italiane** | | | | |
| Missioni italiane | 567.000 | 751.692 | (184.692) | -24,6% |
| **Totale E** | **567.000** | **751.692** | **(184.692)** | **-24,6%** |
| **f) Missioni estere** | | | | |
| Missioni estere | 1.088.623 | 1.154.999 | (66.376) | -5,7% |
| **Totale F** | **1.088.623** | **1.154.999** | **(66.376)** | **-5,7%** |
| **g-h) Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblichi simili** | | | | |
| Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblichi simili | 4.331.025 | 4.746.427 | (415.402) | -8,8% |
| **Totale G-H** | **4.331.025** | **4.746.427** | **(415.402)** | **-8,8%** |
| **i) Altri costi del personale** | | | | |
| Buoni pasto | 1.707.314 | 1.690.703 | 16.611 | 1,0% |
| Premi di assicurazione inail | 64.141 | 21.698 | 42.443 | 195,6% |
| Altri costi del personale | 212.001 | 107.585 | 104.416 | 97,1% |
| **Totale I** | **1.983.456** | **1.819.986** | **163.470** | **9,0%** |
| **Totale Complessivo** | **108.017.622** | **108.398.908** | **(382.763)** | **-0,4%** |

Si riporta di seguito un prospetto riassuntivo del personale dell'ISS al 31.12.2013:

| ORGANICO | Dotazione Organica (CdA del 10/12/2012) | Tempo indeterminato | | | | | | | Tempo determinato | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Situazione al 31/12/2012 | Assunzioni 2013 | Cessazioni 2013 | Passaggi di livello "in" | Passaggi di livello "out" | Situazione al 31/12/2013 | Differenza | Situazione al 31/12/2012 | Assunzioni 2013 | Cessazioni 2013 | Situazione al 31/12/2013 | Differenza |
| Dir.Ricerca | | 83 | | 6 | | | 77 | (6) | | 1 | | 1 | 1 |
| I° Ricercatore | | 220 | | 6 | | | 214 | (6) | 3 | 2 | | 4 | 1 |
| Ricercatore | | 242 | 4 | | 29 | | 275 | 33 | 190 | 36 | 10 | 216 | 26 |
| | 663 | | | | | | | | | | | | |
| Dir. Tecnologo | | 10 | | | | | 10 | - | 1 | 1 | | 2 | 1 |
| I° Tecnologo | | 16 | | | | | 16 | - | | 5 | 1 | 5 | 5 |
| Tecnologo | | 15 | 3 | | | | 18 | 3 | 21 | 10 | 1 | 30 | 9 |
| | 52 | | | | | | | | | | | | |
| Dir. I[a] fascia | | 2 | | | | | 2 | - | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | | | |
| Dir. II[a] fascia | | 10 | | 1 | | | 9 | (1) | | | | | |
| | 9 | | | | | | | | | | | | |
| C.T.E.R. IV° | | 141 | | 4 | | 7 | 130 | (11) | | | | | |
| C.T.E.R. V° | | 238 | | 2 | | 16 | 220 | (18) | | | | | |
| C.T.E.R. VI° | | 175 | 6 | 1 | 4 | 6 | 178 | 3 | 127 | 16 | 6 | 137 | 10 |
| | 573 | | | | | | | | | | | | |
| Funz.Amm. IV° | | 45 | | 1 | | | 44 | (1) | | | | | |
| Funz.Amm. V° | | 6 | 3 | | | | 9 | 3 | 11 | | 7 | 4 | (7) |
| | 57 | | | | | | | | | | | | |
| Coll.Amm. V° | | 94 | | | | | 94 | - | | | | | |
| Coll.Amm. VI° | | 11 | | | | | 11 | - | | | | | |
| Coll.Amm. VII° | | 57 | 1 | 1 | | | 57 | - | 24 | | 1 | 23 | (1) |
| | 173 | | | | | | | | | | | | |
| OP.TER. VI° | | 82 | | 6 | | 1 | 74 | (8) | | | | | |
| OP.TER. VII° | | 10 | | 1 | | | 9 | (1) | | | | | |
| OP.TER. VIII° | | 100 | 2 | | | 3 | 99 | (1) | 35 | 6 | | 41 | 6 |
| | 215 | | | | | | | | | | | | |
| **TOTALE** | **1.744** | **1.557** | **19** | **29** | **33** | **33** | **1.546** | **(11)** | **412** | **77** | **26** | **463** | **51** |

## *B- 10) Ammortamenti e svalutazioni*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per ammortamenti e svalutazioni delle immobilizzazioni.

Importi in Euro

| COSTI PER AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali** | | | | |
| Brevetti industriali | - | - | - | - |
| Software | 86.609 | 71.087 | 15.522 | 21,8% |
| Concessioni e licenze | - | - | - | - |
| Incrementi su beni di terzi | 712.209 | 3.088.381 | (2.376.172) | -76,9% |
| **Totale A** | **798.818** | **3.159.468** | **(2.360.650)** | **-74,7%** |
| **b) Ammortamento delle immobilizzazioni materiali** | | | | |
| Fabbricati | 516.763 | 518.060 | (1.297) | -0,3% |
| Impianti generici | 148.466 | 151.954 | (3.488) | -2,3% |
| Impianti per laboratorio | 22.859 | 28.997 | (6.138) | -21,2% |
| Macchinari e attrezzature per laboratorio | 3.054.837 | 3.196.576 | (141.739) | -4,4% |
| Apparecchi telefonici e radiomobili | 15.464 | 14.429 | 1.035 | 7,2% |
| Costruzioni leggere | 6.953 | 10.858 | (3.905) | -36,0% |
| Mobili, arredi e dotazioni ordinarie d'ufficio | 149.786 | 188.382 | (38.596) | -20,5% |
| Mobili ed arredi per laboratorio | 245.257 | 294.561 | (49.304) | -16,7% |
| Hardware | 631.890 | 748.642 | (116.752) | -15,6% |
| Macchinari per ufficio | 10.248 | 10.369 | (121) | -1,2% |
| Materiale bibliografico | 1.032.075 | 1.021.952 | 10.123 | 1,0% |
| Mezzi di trasporto stradali leggeri | 12050 | 6025 | 6.025 | 100,0% |
| **Totale B** | **5.846.648** | **6.190.805** | **(344.157)** | **-5,6%** |
| **c) Altre svalutazioni delle immobilizzazioni** | - | - | - | - |
| **Totale C** | - | - | - | - |
| **Totale Complessivo** | **6.645.466** | **9.350.273** | **(2.704.807)** | **-28,9%** |

## *B- 11) Variazione delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio della variazione delle rimanenze di magazzino.

Importi in Euro

| VARIAZIONE DELLE RIMANENZE | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo** | | | | |
| Monouso e Vetrerie | 2.390 | 1.182 | 1.208 | 102,2% |
| Prodotti Chimici | 8.196 | 4.914 | 3.282 | 66,8% |
| Cancelleria | 4.476 | 36.627 | (32.151) | 87,8% |
| Prodotti Tecnici | (13.205) | 11.206 | (24.411) | 217,8% |
| Gas e Ghiaccio | 3.357 | (4.497) | 7.854 | 174,6% |
| **TOTALE** | **5.214** | **49.432** | **(44.218)** | **-89,5%** |

## *B- 13) Altri accantonamenti*

Non risultano valorizzati per l'esercizio 2013.

Importi in Euro

| ACCANTONAMENTI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Accantonamento per rinnovi contrattuali | - | - | - | - |
| **Totale** | **-** | **-** | **-** | **-** |

## *B- 14) Oneri diversi di gestione*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio degli oneri diversi di gestione.

Importi in Euro

| ONERI DIVERSI DI GESTIONE | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Imposte e tasse escluse quelle sul reddito** | | | | |
| Tasse di concessione governativa, regionale e/o comunale | 5.090 | 6.800 | (1.710) | -25,1% |
| Imposte di registro | - | 1.366 | (1.366) | -100,0% |
| Imposte di bollo | 271 | 112 | 159 | 142,0% |
| Tassa smaltimento rifiuti | 603.108 | 592.087 | 11.021 | 1,9% |
| Altre | 18.219 | 18.939 | (720) | -3,8% |
| **Totale A** | **626.688** | **619.304** | **7.384** | **1,2%** |
| **b) Spese per il funzionamento degli organi dell'Ente** | | | | |
| Emolumenti e rimborsi CDA | 115.039 | 199.826 | (84.787) | -42,4% |
| Emolumenti e rimborsi componenti CDR | 71.935 | 62.389 | 9.546 | 15,3% |
| Emolumenti e rim borsi per il Presidente | 180.957 | 199.587 | (18.630) | -9,3% |
| Emolumenti e rimborsi per il direttore generale | 178.653 | 177.000 | 1.653 | 0,9% |
| Emolumenti e ribmorsi comitato scientifico | 51.688 | 82.325 | (30.637) | -37,2% |
| Emolumenti e rimborsi spese comitati e commissioni | 510 | - | | |
| Emolumenti Organismo indipendente di valutazione | 17.361 | 36.000 | (18.639) | -51,8% |
| **Totale B** | **616.143** | **757.127** | **(141.494)** | **-18,7%** |
| **e) Contributi a carico dell'Istituto** | | | | |
| ASL | - | - | - | - |
| Contributi a carico Istituto enti previdenziali e assistenziali | - | - | - | - |
| CNR | - | - | - | - |
| Agenzia giornalistica | 38.456 | 50.491 | (12.035) | -23,8% |
| Contributi e quote associative ad organismi vari | 65.863 | 118.778 | (52.915) | -44,5% |
| **Totale E** | **104.319** | **169.269** | **(64.950)** | **-38,4%** |
| **f) Spese e oneri diversi** | | | | |
| Oneri relativi al mantenimento dei brevetti | 150.966 | 253.779 | (102.813) | -40,5% |
| Altre spese | 336.026 | 601.686 | (265.660) | -44,2% |
| **Totale F** | **486.992** | **855.465** | **(368.473)** | **-43,1%** |
| **g) Arrotondamento per stampa bilancio** | | | | |
| Arrotondamento per stampa bilancio | (2) | (1) | | 0,0% |
| **Totale G** | **(2)** | **(1)** | **-** | **0,0%** |
| **i) Esborso da contenzioso** | | | | |
| Esborso da contenzioso personale dip. obbligaz. Principale | 22.567 | 15.906 | | |
| Esborso contenzioso prsonale dipendente interessi di mora | - | - | - | - |
| Esborso a dipendenti per spese legali | - | - | - | - |
| Esborso contenzioso fornitori | - | - | - | - |
| Stima del contenzioso | - | 4.078 | (4.078) | -100,0% |
| **Totale I** | **22.567** | **19.984** | **(4.078)** | **-20,4%** |
| **l) Contributi a favore di terzi** | | | | |
| Contributi a favore di terzi | 15.159.605 | 18.878.424 | (3.718.819) | -19,7% |
| **Totale L** | **15.159.605** | **18.878.424** | **(3.718.819)** | **-19,7%** |
| **Totale Complessivo** | **17.016.312** | **21.299.572** | **(4.290.430)** | **-20,1%** |

## C. Proventi e oneri finanziari

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei proventi e oneri finanziari.

Importi in Euro

| PROVENTI E ONERI FINANZIARI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **16) Altri proventi finanziari** | | | | |
| Interessi attivi su c/tesoreria | 9.743 | 23.314 | (13.571) | -58,2% |
| Altri interessi attivi | 914 | 1.464 | (550) | -37,6% |
| **Tot. 16** | **10.657** | **24.778** | **(550)** | **-2,2%** |
| **17) Interessi e altri oneri finanziari** | | | | |
| Interessi ed altri oneri finanziari | (2.250) | (4.529) | 2.279 | -50,3% |
| **Tot. 17** | **(2.250)** | **(4.529)** | **2.279** | **-50,3%** |
| **17 bis) Utili e perdite su cambi** | 62.415 | 23.152 | 39.263 | 169,6% |
| **Tot. 17 bis)** | **62.415** | **23.152** | **39.263** | **169,6%** |
| **Totale complessivo** | **70.822** | **43.401** | **36.434** | **83,9%** |

## E. Proventi e oneri straordinari

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei proventi e oneri straordinari.

Importi in Euro

| PROVENTI E ONERI STRAORDINARI | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **20) Proventi straordinari** | | | | |
| Sopravvenienze attive | 572.900 | 666.566 | (93.666) | -14,1% |
| Liberalità | 23.207 | | | |
| **Totale 20** | **596.107** | **666.566** | **(93.666)** | **-14,1%** |
| **21) Oneri straordinari** | | | | |
| Imposte realtive ad esercizi precedenti | - | - | - | - |
| Minusvalenze patrimoniali da alienazioni di cespiti | 8.962 | - | 8.962 | - |
| Insussistenze di attivo e sopravvenienze passive | 850.881 | 673.589 | 177.292 | 26,3% |
| **Totale 21** | **859.843** | **673.589** | **186.254** | **27,7%** |
| **Totale complessivo** | **(263.736)** | **(7.023)** | **(279.920)** | **3985,8%** |

### *20) PROVENTI STRAORDINARI*

Tra i proventi straordinari trovano allocazione le "sopravvenienze attive" derivanti per l'importo più significativo, corrispondente ad Euro 90.180, nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per la quota del 5 per mille per il periodo d'imposta 2011, e, nell'ulteriore trasferimento di Euro 18.785 disposto dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca anch'esso quale quota del 5 per mille per il periodo d'imposta 2011. Contribuiscono, altresì, le "liberalità" per un importo pari ad Euro 23.207; per la restante parte proventi di competenza dell'esercizio 2012 e anni precedenti registrati nell'esercizio 2013.

### *21) ONERI STRAORDINARI*

Tra gli oneri straordinari trovano allocazione "minusvalenze patrimoniali da alienazioni di cespiti" per un importo di Euro 8.962. Le sopravvenienze passive, per Euro 850.881 si riferiscono a costi di competenza dell'esercizio 2012 ed anni precedenti registrati nell'esercizio 2013. Tali sopravvenienze sono relative ad oneri derivanti da fatture passive non contabilizzate nell'esercizio 2012 ed a voci residuali.

## 22) IMPOSTE

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio delle imposte dell'esercizio.

Importi in Euro

| | Anno 2013 | Anno 2012 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) IRES | 57.957 | 57.799 | 158 | 0,3% |
| b) IRAP | 7.200.400 | 7.189.310 | 11.090 | 0,2% |
| **Totale** | **7.258.357** | **7.247.109** | **11.090** | **0,2%** |

L'importo pari ad Euro 57.957 rappresenta l'imposta IRES sulla rendita catastale dell'immobile di proprietà dell'Ente in Via Giano della Bella e su quella dei

fabbricati concessi in uso gratuito e perpetuo all'Istituto dall'Agenzia del Demanio.

L'importo pari ad euro 7.200.400 rappresenta l'imposta IRAP per personale a tempo indeterminato, personale a tempo determinato, personale parasubordinato, per prestatori occasionali e missioni.

+++++

Si rappresenta, altresì, che il Presidente, preso atto del risultato economico negativo dell'esercizio 2013, pari ad Euro 3.798.821, ha rappresentato la volontà di riportare a nuovo tale valore e, contestualmente, ha reso noto di aver già attivato tutte le misure volte alla razionalizzazione ed al contenimento dei costi, utilizzando ad esempio gli strumenti contrattuali del noleggio, del leasing al fine di contrastare la riduzione dei finanziamenti per l'acquisto di beni durevoli e per la manutenzione degli stessi, utilizzando anche possibili forme di sponsorizzazioni.

Per quanto concerne i proventi, come già evidenziato nella prima parte del presente documento, si è ritenuto, come primario tentativo di alleggerimento del forte indice di dipendenza finanziaria derivante dai finanziamenti pubblici disposti dall'Amministrazione vigilante, di rideterminare le percentuali di recupero dei costi indiretti sostenute dall'Istituto per la realizzazione dei progetti di ricerca (cd. overhead). Tale rideterminazione nasce dal fatto che negli ultimi anni, si aveva avuto modo di verificare che la tipologia prevalente di convenzione stipulata fosse quella in cui l'Istituto ricopriva il ruolo di coordinatore di numerosi partner di progetto. Tale situazione determinava che la quota di contributo destinata all'ISS, rispetto al totale del finanziamento accordato, fosse minima e per tale motivo minima era la percentuale effettiva di overhead riconosciuta.

Si è ritenuto, inoltre, di porre in essere le opportune iniziative volte ad aumentare le entrate derivanti dai servizi a pagamento resi a terzi e dalle commesse svolte nell'ambito dell'attività di ricerca demandata all'Istituto Superiore di Sanità.

Si attesta che il presente bilancio è reale e redatto in conformità alle scritture contabili.

PAGINA BIANCA

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

## ESERCIZIO 2014

PAGINA BIANCA

# RELAZIONE DEL PRESIDENTE

# Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

Del resto, fin dalla sua fondazione, l'Istituto ha assunto la ricerca scientifica quale attività indispensabile per fornire supporto a decisioni operative nei grandi settori di intervento in cui veniva proiettata la realtà sanitaria del Paese: Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente. L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori.

Gli stessi interventi di emergenza hanno sempre dimostrato la necessità di intense attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica. Essi sono serviti inoltre a mettere in evidenza che qualsiasi forma di sorveglianza a tutela della salute richiede una efficiente organizzazione sanitaria periferica in grado di interagire operativamente sia nella rilevazione dei dati che nell'applicazione dei risultati delle azioni messe in atto dall'Istituto.

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla Legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela dalla salute pubblica.

Coerentemente con gli sviluppi della politica sanitaria e gli obiettivi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), l'Istituto ha costruito una griglia di riferimento per le componenti periferiche dello stesso SSN costituita dai propri progetti di ricerca, vagliati in base alle attività di rilevanza scientifico-sanitaria del Paese. I progetti sono: Malattie infettive, Patologia non infettiva, Ambiente, Farmaci, Alimenti e salute, Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari. I progetti hanno integrato tra loro competenze scientifiche spesso molto diverse, accentuando il carattere multidisciplinare e le collaborazioni con altre strutture di ricerca. Questo tipo di programmazione dell'attività di ricerca è stata, infatti, la valvola che ha permesso di superare la settorialità e la rigidità delle strutture di laboratorio presenti in Istituto.

Del resto, una tendenza maturata dall'Istituto soprattutto a seguito della legge istitutiva dell'SSN è stata proprio l'integrazione di competenze scientifiche diverse, il che ha generato flessibilità nella struttura e incrementi di produttività nelle varie attività istituzionali, anche a fronte di quote di bilancio rimaste sostanzialmente invariate per alcuni anni.

Dalla metà degli anni '80 fino al 1995 le ricerche sono organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno portato al conseguimento di risultati scientifici di rilievo. L'attività risulta suddivisa in sei progetti:

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva
5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
6. Sicurezza d'uso degli alimenti

per i quali i rispettivi Piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee

autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato scientifico.

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

Successivamente, con l'entrata in vigore del DPR 754/1994, l'attività dell'Istituto viene indirizzata da un piano triennale che introduce una ripartizione del bilancio per programmi, corredato dall'identificazione di risorse umane e finanziarie per l'attuazione degli stessi. Sul piano della ricerca si passa da programmi scientifici basati su linee di ricerca autonomamente proposte a programmi per obiettivi.

La programmazione della ricerca su base quinquennale si esaurisce con il piano 1991-1995, completato nel 1996, per aprirsi nel 1997 all'impostazione di nuovi progetti di ricerca di durata triennale. L'esperienza maturata con i tradizionali progetti di ricerca d'Istituto suggerisce infatti di limitare la durata dei progetti e di stimolare la presentazione delle nuove proposte di ricerca non all'interno di un quadro preformato di progetti e sottoprogetti, ma all'interno di grandi aree tematiche. Esse riflettono le esigenze sanitarie del Paese e corrispondono a quelle individuate dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) e dai programmi di ricerca biomedici e ambientali dell'Unione Europea (UE).

Tali aree sono così identificate:

Area 1: Farmaci
Area 2: Tecnologie biomediche
Area 3: Disturbi mentali e neurologici
Area 4: Tumori
Area 5: Malattie infettive e parassitarie
Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
Area 7: Genetica umana
Area 8: Sangue
Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
Area 10: Salute e ambiente
Area 11: Radiazioni
Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
Area 13: Garanzia della qualità
Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'Ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

Sulla base dei fondi stanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN), di cui all'art. 12 del DL.vo 502/1992, l'Istituto ha avviato dal 1993 le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca corrente e finalizzata e di intervento sul territorio. In tal modo si è attuato l'effettivo orientamento della ricerca italiana verso gli obiettivi del PSN, attraverso progetti pluriennali di interesse nazionale che hanno avuto l'effetto di impegnare il Governo in una politica di erogazione continuativa di finanziamenti per la ricerca.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni e enti locali per raggiungere il livello più alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

Un esempio da cui risulta l'importanza delle cosiddette azioni coordinate e multicentriche, nelle quali già esiste un'integrazione tra ricerca degli IRCCS, delle Università e dell'ISS, riguarda il settore della "ricerca su argomenti ad alto rischio" che difficilmente può essere affrontata, in termini di costo-efficacia, da una singola istituzione, poiché necessita di uno sforzo finanziario spesso superiore ai risultati attesi a breve termine.

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute e enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero Affari Esteri (MAE) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'*HIV*.

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica

e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana e europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questa area di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, che sono particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

Tra i nuovissimi ambiti di ricerca in medicina l'ISS è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

La ricerca dell'ISS nel settore della lotta alle malattie infettive si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Avanzate biotecnologie mediche hanno condotto all'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani, capaci di contrastare efficacemente la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Anche SARS, altri agenti infettivi di probabile uso bioterroristico e influenza aviaria sono oggetto di studio da parte dei ricercatori dell'ISS, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. Un'importante ricerca multicentrica, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, ha avuto come obiettivo primario la definizione di una mappa sul territorio nazionale delle principali patologie infettive gravi associate all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy* – BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di *Creutzfeldt-Jakob* (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Il Ministero della Salute ha inoltre affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie effettuate nelle diverse strutture pubbliche italiane: esiti di *by-pass* aorto-coronarico, di artroprotesi d'anca, di radioterapia del carcinoma mammario e di trapianto di organo. Scopo principale di tali studi è stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso la comparazione dei risultati.

Attività di eccellenza dell'ISS è rappresentata anche da studi sulla sicurezza alimentare e ambientale. In Istituto vengono studiati i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo umano.

Diversi filoni di ricerca si occupano delle sostanze presenti nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento *indoor*" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e

delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

È pertanto un doppio binario quello che attraversa la vita dell'ISS e è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie.

## Attività di controllo, prevenzione, consulenza

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controllo sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e delle tecnologie biomediche.

Tale attività, svolta dall'Istituto in qualità di massimo organo centrale di consulenza scientifico-tecnica dello Stato, si è andata progressivamente ampliando, sia in riferimento alla quantità degli interventi, sia in relazione all'evoluzione degli ambiti di indagine riferiti al comparto della sanità pubblica.

Questo tipo di azioni, in merito alle quali l'ISS svolge per legge compiti di indirizzo e di coordinamento, continua a rappresentare occasione di stimolo per le strutture periferiche dell'SSN e di potenziamento degli organi tecnici presenti sul territorio nell'azione di sorveglianza e tutela dell'ambiente di vita.

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione a un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni.

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere, alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc.

Alle attività ordinarie effettuate dall'Istituto si sono sempre affiancati interventi di carattere straordinario legati a emergenze sanitarie, su richiesta delle amministrazioni centrali o regionali, per la messa a punto di metodi di analisi, linee guida e sistemi di sorveglianza.

Nella mappa degli eventi storici che hanno coinvolto l'iniziativa dell'Istituto, spesso con ingente impiego di risorse umane e di tempo, si evidenziano, tra gli altri, alcuni episodi che hanno registrato una forte ricaduta sul piano sanitario e ambientale.

Nel 1976 l'inquinamento da diossina a Seveso ha determinato la creazione *in loco* di una sezione distaccata dell'Istituto per il controllo della sostanza inquinante nell'ambiente.

Nel 1986, a seguito dei fenomeni di contaminazione radioattiva provocata dall'evento di Chernobyl, si è originata un'intensa attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica necessaria per i provvedimenti di emergenza.

Più recentemente, altri scenari di rischio sanitario hanno investito l'azione di accertamento e monitoraggio dell'Istituto. Nel 1998 l'ISS, coadiuvato da un comitato di esperti internazionali, ha coordinato un programma di sperimentazioni multicentriche a livello nazionale sul ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati nel Multitrattamento Di Bella.

Nel 1999 l'episodio, registrato in Belgio, di contaminazione da xenobiotici in alcuni alimenti per uso umano e zootecnico ha visto l'intervento operativo dell'Istituto nell'elaborazione di linee guida per l'individuazione di rischi tossicologici reali nella produzione e distribuzione alimentare in Italia.

Nel 2001, in conseguenza dell'emergenza antrace e nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente, l'Istituto ha dato corso allo sviluppo di un protocollo diagnostico per l'identificazione di questo microrganismo. Parallelamente è stata avviata una approfondita riflessione sulle tematiche della biosicurezza.

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

Per quanto attiene ai farmaci antivirali, l'ISS, anche in collaborazione con varie università, sta saggiando le attività antivirali di composti efficaci e poco costosi appartenenti alla famiglia delle clorochine nonché l'uso antinfluenzale di peptidi derivanti da anticorpi inibitori dell'emoagglutinina virale. I risultati preliminari di queste ricerche hanno già offerto dati incoraggianti. Mentre per quanto attiene al vaccino, l'ISS è parte di un progetto europeo che in prima linea sta costruendo un vaccino ottenuto esclusivamente su colture cellulari senza l'uso di uova embrionate di pollo (progetto FLUPAN).

L'ISS coordina anche la rete nazionale dei laboratori dell'influenza che, come centro di riferimento, assicura la rapidità e la qualità della diagnosi di virus influenzali nel nostro Paese, costituendo questo un caposaldo per la preparazione a un'eventuale pandemia.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di

disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Nell'estate del 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della MCJ, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

Importanti studi epidemiologici esistono anche sui fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori (studio sulla correlazione tra l'insorgenza di patologie oncologiche e esposizione all'amianto o a sorgenti elettromagnetiche).

Sono nate poi due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie in dipendenza dagli stili di vita e dai fattori di rischio individuali.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga l'Istituto mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 sulla promozione degli stili di vita salutari attraverso la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio.

In ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) è stato avviato Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di *follow up* a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Inoltre, nel 2013 l'ISS ha avuto l'incarico di svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema MUOS (*Mobile User Objective System*) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL) e, a tale scopo, ha costituito un Gruppo di Lavoro interdipartimentale che ha agito in sinergia con altre istituzioni centrali (ISPRA) e locali (Arpa Sicilia).

Riguardo alla problematica della sigaretta eletronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica conteneti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della

Salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

# Attività di formazione

*Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM*

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

A seguito della visita di *audit* condotta dall'Agenas in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di *Provider Standard* a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta. Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14. Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale.

I dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto sono descritti nelle seguenti tabelle:

| PARTECIPANTI CUMULATIVI* | | PARTECIPAZIONI DISTINTI* | |
|---|---|---|---|
| **Numero** | **Tipo** | **Numero** | **Tipo** |
| 7566 | partecipante | 6538 | partecipante |
| 244 | docente | 147 | docente |
| 4 | relatore | 4 | relatore |

* Per *partecipanti cumulativi* si intende il totale degli iscritti ai vari eventi svolti; per *partecipanti distinti* si intende il numero di partecipanti netto, a prescindere dal numero di eventi cui hanno partecipato. Parimenti, nei *distinti* si rileva il numero totale netto di docenti e relatori.

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 2.042 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti. Nel mese di dicembre 2014 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di *audit* sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2014-2015.

In relazione alla norma ISO, si segnala un prossimo aggiornamento alla norma ISO 9001:2015 e successiva applicazione.

*Attività di formazione in collaborazione con Ministero della salute, Regioni, Aziende sanitarie, strutture ISS, Università e società scientifiche.*

*Ministero della Salute*

È stato siglato un accordo di collaborazione tra il Ministero della salute (Direzione Generale del Personale, Organizzazione e Bilancio) e l'Istituto (Ufficio Relazioni Esterne) avente per

oggetto la progettazione e realizzazione di una serie di intervenenti formativi da realizzare nell'ambito della tematica di salute pubblica individuati tenuto conto sia del piano generale di formazione del triennio 2014-2016, sia dell'esito di una specifica rilevazione dei fabbisogni formativi da condurre come parte integrante della collaborazione.

Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato nel maggio 2012. Al progetto hanno aderito 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma. Il progetto si è concluso nel 2014 con l'organizzazione di un convegno finale dove sono stati presentati i risultati ottenuti a una platea prevalentemente composta di Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione di varie regioni italiane. In particolare sono stati presentati e discussi:

- strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni;
- strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale;
- Due percorsi formativi attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:
  - corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/97 orientato alla prevenzione;
  - percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

Gli atti del convegno con tutti i risultati del Progetto sono in via di pubblicazione con una pubblicazione ISS dedicata (Rapporto ISTISAN).

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono stati ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*.

Nel 2014 sono stati pubblicati gli atti del Convegno organizzato con il Ministero della salute (Direzione Generale della Prevenzione) dal titolo "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" allo scopo di valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla suddetta conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012. Tra le raccomandazioni sono comprese proposte di formazione che potrebbero essere organizzate dall'ISS a livello nazionale per le figure professionali impiegate nei Centri DCA.

*Regione Piemonte*

La Regione Piemonte con propria determina del 19 giugno 2013 ha istituito un corso di formazione denominato "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di

direzione di Struttura Complessa" organizzato da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'ISS.

Il progetto formativo ha come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse. L'attività formativa consente ai partecipanti di acquisire le competenze utili a gestire e risolvere problemi organizzativi, economici e gestionali ed a conoscere ed utilizzare gli strumenti di valutazione degli esiti delle scelte intraprese anche in termini di qualità dei servizi erogati.

Nel corso del 2014 sono state completate due delle quattro edizioni previste e licenziati 60 partecipanti. Il personale ISS (URE) contribuisce con un proprio Responsabile scientifico, due coordinatori di modulo, facilitatori specializzati nel metodo *Problem-Based Learning*, tutor per le tesi e un valutatore per la commissione d'esame finale.

*Regione Sardegna*

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Nel corso del 2014 ha avuto inizio la progettazione di un corso di formazione a distanza sull'informatizzazione del CdS (a cura del Gruppo FAD dell'URE) e la predisposizione del Convegno finale del progetto che si terrà in Istituto in data 24 aprile 2015. Sia il corso che il Convegno sono accreditati ECM a cura dell'ISS.

*Regione Toscana*

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute della Regione Toscana dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Durante l'anno 2013 si è prospettata l'organizzazione di un workshop in ISS per delineare i requisiti del sistema informativo delle case della salute e, a seguire, disegnare ed attuare un corso di formazione generalizzabile alle Regioni che hanno attivato strutture similari alla casa della salute. Workshop e corso sono programmati per l'anno 2014.

*ASL di Carbonia*

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia (Regione Sardegna), si è concluso il "Progetto di sviluppo delle competenze manageriali e progettuali per la tutela della salute pubblica nel Dipartimento di Prevenzione della ASL di Carbonia". Il progetto, finalizzato a sviluppare competenze di progettazione, gestione e valutazione di interventi per la tutela della salute pubblica, ha previsto un percorso di formazione-azione con un primo incontro in plenaria con i partecipanti, un periodo di Formazione sul Campo (FSC) con sviluppo di progetti di intervento (*Project Work*) a cura di gruppi di lavoro costituiti durante la prima giornata residenziale e un incontro finale in plenaria, a distanza di sei mesi dal primo incontro, per la presentazione dei progetti sviluppati dai gruppi di lavoro. Il percorso formativo ha coinvolto tutti gli operatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL ricompresi nelle Aree di Sanità Pubblica e Veterinaria, SIAN e SPRESAL, per un totale di 70 unità. Il progetto ha consentito di focalizzare l'attenzione sugli aspetti del Piano Nazionale della Prevenzione miranti

a migliorare la componente di costo-efficacia dell'organizzazione, sul modello di gestione adottato dal Piano Regionale della Prevenzione, sullo sviluppo di un metodo di programmazione partecipata per contrastare il lavoro "a compartimenti stagni" e che, al contrario, si è incentrata su un modello a rete con una cabina di regia per assicurare una conduzione integrata e coerente dei progetti atta a valorizzare le funzioni di promozione della salute.

*FADOI*

All'interno dell'accordo di collaborazione tra ISS e Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) che ha previsto la realizzazione di due corsi *e-learning*, è stata conclusa la sperimentazione diretta a facilitare i docenti nella fase di preparazione di materiali appropriati al contesto didattico del PBL in Moodle. I docenti hanno così lavorato a distanza, usando gli strumenti messi a disposizione dalla piattaforma utilizzata per l'erogazione dei corsi stessi.

L'erogazione dei corsi, conclusa il 23 marzo 2014, ha visto un'offerta formativa a pagamento per l'importo di 80€ ciascuno, volta al recupero di parte dei costi sostenuti per la preparazione dei materiali, gestione della piattaforma e facilitazione del processo formativo. Il numero di iscritti è stato di 80 partecipanti, di questi l'82% ha concluso positivamente il percorso formativo con un punteggio medio complessivo di 85/100.

Nello specifico, il punteggio medio delle proposte di soluzione è stato di 87/100. Il punteggio medio dei test finali ha raggiunto 83/100.

I questionari di gradimento hanno mostrato un elevato apprezzamento dei corsi, sia dal punto di vista contenutistico, sia metodologico. In particolare, nelle domande aperte, è stata valutata molto positivamente l'acquisizione di capacità di *case management*, di gestione dei rapporti con il territorio, l'interazione con i tutor e, aspetto ritenuto innovativo, il poter ricoprire un ruolo attivo nella propria formazione, proponendo la propria prospettiva attraverso la soluzione del problema.

*LIUC*

La collaborazione già decennale con la Libera Università Carlo Cattaneo di Castellanza (LIUC) ha portato all'identificazione, nel X accordo, di una nuova collaborazione per la realizzazione di un nuovo percorso Master universitario di II livello: "Gestione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali e Unità complesse di cure primarie" in collaborazione anche con la SIFMED (Scuola Italiana di Ricerca e Formazione in Medicina di Famiglia) in fase di pianificazione. Per questa attività di collaborazione l'ISS percepisce dalla LIUC un contributo finanziario derivato dalle quote di iscrizione.

*Università La Sapienza*

È proseguita la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma (Facoltà di Medicina e Psicologia) per la gestione delle attività di tirocinio e stage. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale - di durata variabile in base al tipo di laurea posseduta - nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Nel corso del 2014 è stato organizzato il "V seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica", nell'ambito della collaborazione esistente tra l'Università "Sapienza" e l'Istituto.

L'evento ha visto la presenza di oltre ottanta partecipanti. È stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema dei determinanti di salute, ponendo in rilievo nuovi percorsi di Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2013/2014, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

*Università della Tuscia*

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università della Tuscia (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in Scienze delle produzioni animali e vegetali.

*Università del Molise*

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università del Molise (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in biotecnologie alimentari.

*SELS* (Servizio di *e-Learning* per la Salute)

In base all'esperienza maturata e grazie allo sviluppo delle nuove tecnologie, l'URE ha attivato un Servizio di *e-learning* per concretizzare un modello di formazione continua in grado di realizzare una copertura territoriale completa ancorché virtuale, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche reperite attraverso il ricorso alle risorse innanzitutto interne e a quelle del Sistema Sanitario del Paese, a partire dalla definizione dei bisogni formativi, facendo in particolare ricorso ai punti di snodo regionali fino a considerare i piani delocalizzati aziendali.

In tale contesto si è dato inizio a una serie di incontri con diversi gruppi di formatori dell'Istituto per presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD, finalizzati alla progettazione ed alla realizzazione di moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di supportare lo sviluppo di competenze tecnico professionali (obiettivi individuali), di competenze organizzativo gestionali (obiettivi di sistema) e di competenze comunicativo relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori e, al contempo, il conseguimento degli obiettivi dei piani sanitari aziendali e regionali confluenti nel PSN. I corsi FAD possono originare da eventi formativi già realizzati in forma residenziale, o da apposite analisi di fabbisogno. È stata inoltre proposta la sperimentazione di eventi formativi a distanza per il coinvolgimento dei cittadini su tematiche inerenti la promozione della salute.

**Incontri sulle modalità di produzione di eventi formativi in FAD, 2014**

| *Mese* | *N° Partecipanti* | *Tema dell'incontro* |
|---|---|---|
| Luglio | 29 | Esperienze realizzate e possibilità di sviluppo |
| Settembre | 23 | Analisi dei bisogni formativi e progettazione |
| Ottobre | 18 | L'erogazione di un corso |
| Novembre | 18 | Il monitoraggio e la valutazione |

Il lavoro sviluppato in FAD a partire dal 2004 ha portato alla presentazione dei risultati conseguiti al Forum ECM 2014 con la presentazione dal titolo: "Educazione Continua in Medicina - La formazione a distanza in salute pubblica: esperienze e prospettive all'ISS" e alla pubblicazione di diversi articoli divulgativi e scientifici, in particolare sulla validità della metodologia formativa utilizzata dall'ISS.

È stato presentato il progetto per lo sviluppo organico di un Servizio per l'*e-learning* dell'Istituto.

Sono stati realizzati tre eventi formativi FAD in collaborazione con altrettanti altri centri e/o Dipartimenti dell'Istituto qui di seguito descritti.

*Terapie educative del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva (15 aprile-15 dicembre 2014).*

Organizzato dal Dipartimento del Farmaco, Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e URE.

Il corso di aggiornamento, inserito nell'ambito di iniziative rivolte alla realizzazione di progetti aventi l'obiettivo di sostenere la salute e il benessere dei giovani, ha previsto l'aggiornamento attraverso la formazione a distanza del personale sanitario che si occupa di diagnosi e terapia del sovrappeso in età evolutiva.

Il corso a bassa interazione è stato strutturato in tre unità, ciascuna di 16 ore con rilascio di 16 crediti ECM. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso. Il Corso ha inteso formare professionisti sanitari esperti in tematiche inerenti la prevenzione dell'obesità in età evolutiva ed ha avuto i seguenti destinatari: Medici chirurghi (per le specifiche discipline accreditate), Educatori Professionali, Psicologi, Infermieri, Infermieri Pediatrici, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Fisioterapisti, Dietisti, Biologi, Assistenti Sanitari e Terapisti Occupazionali per un numero complessivo di oltre 6000 partecipanti. Il numero di partecipanti che hanno conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 4171 utenti.

*Scenari di sistemi integrati: la promozione della salute e la gestione delle patologie croniche in età adulta (18 giugno - 18 dicembre 2014).*

Organizzato dal CNESPS e URE, nel contesto dell'accordo di collaborazione ISS/Ministero della Salute "Sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche". Il corso, strutturato in una unità formativa di 16 ore (rilascio di 16 crediti ECM). Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning,* PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso. Il percorso formativo a distanza, inserito nell'ambito delle iniziative del Sistema IGEA, si è posto come obiettivo la creazione di una cultura diffusa e la promozione di atteggiamenti favorenti la salute e la gestione integrata della cronicità, prevedendo che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di promuovere conoscenza e consapevolezza sui modelli di gestione della cronicità basati su prove di efficacia e centrati sulla persona e di creare una cultura diffusa e un linguaggio comune sulla gestione della cronicità. Il corso, destinato a tutte le figure professionali, ha visto un numero complessivo di 2403 iscritti. Il numero di partecipanti che ha conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 1544 utenti.

*Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (16 novembre 2014 - 16 luglio 2015).*

Organizzato dal Dipartimento di BCN e URE nel contesto del Progetto/Convenzione "Il Registro Informatizzato del trattamento con Ormone della Crescita: uno strumento innovativo per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva".

Obiettivo del progetto è di implementare l'adesione e l'uso del Registro Informatizzato del trattamento con GH, attraverso il sostegno delle attività delle Commissioni regionali e di favorire l'inserimento dei dati richiesti dalla normativa vigente che regola la prescrizione di tale

terapia, anche riguardo la casistica preesistente l'attivazione del registro web. Il corso a media interazione, strutturato in tre unità formative di 16 ore ha previsto il rilascio di 24 crediti ECM. Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico è stato basato su interazioni tra partecipanti e tutor, esercitazioni pratiche, simulazioni. L'evento formativo ha previsto che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di utilizzare correttamente l'applicativo web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita comprendendone criticità e vantaggi. Il corso, destinato alle sole figure professionali attualmente abilitate a prescrivere il GH, prevede un numero massimo di 500 partecipanti.

Di concerto con i ricercatori di diverse strutture ISS, per l'anno 2015 sono stati proposti i percorsi formativi FAD descritti nella seguente tabella.

| *Titolo del corso* | *Attivato* | *ECM* | *Dip/Cen* | *Finanziatore* |
|---|---|---|---|---|
| Lo Screening Neonatale Esteso | Sì | Sì | URE | CCM – MdS |
| Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute | Sì | Sì | CNMR | CCM – MdS |
| DCA: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure | Sì | Sì | F- FTeD | MdS |
| Violenza di genere | Valutazione | Sì | MIPI | MdS |
| Sicurezza sul lavoro | Valutazione | Sì | SPeP | Reg. Sardegna |
| La contraffazione in ambito sanitario | Valutazione | Sì | F – QFC | MdS |
| Sicurezza alimentare | - | Sì | SPVSA | MdS |
| Valutazione del rischio ambientale | Valutazione | Sì | SPVSA | |
| Antibioticoresistenza | Valutazione | Sì | SPVSA | |
| Ricerca in rete | - | Sì | SIDBAE | ISS |
| Fertilità oncologica | - | Sì | CNESPS | |
| Safety food | - | Sì | SPVSA | FAO |
| La ricerca dell'informazione biomedica di qualità | Valutazione | Sì | SIDBAE | ISS |
| Olii essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente | - | Sì | MIPI | SIROE |
| Esposizione ad alcool e pericoli per la salute della donna. | - | Sì | CNSC | ISS |
| Corso di aggiornamento in BPL. Buone pratiche di laboratorio | - | Sì | CNSC | ISS |

## Attività di formazione a livello internazionale

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la St. John's University di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede le formazione biennale post-laurea di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli Accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2014.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale ed affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE.

Sempre con lo stato di Israele sottoscritto proseguono i due accordi sottoscrizione sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2014 si è replicato il corso in *Health Governance* per il personale dei servizi sanitari del Direttorato di Alessandria, che hanno manifestato interesse a completare la propria formazione manageriale. Il corso è stato replicato dalla *Health Governance Unit* con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (*Problem-Based Learning*). Sono stati inoltre svolte attività formative su tematiche specifiche dal personale dell'HGU nell'ambito del progetto: *clinical governance*, *institutional governance*, qualità dei servizi sanitari.

## Strutture per la formazione in ISS e in URE

La piattaforma www.eduiss.it *open source* in uso dal 2005, Moodle, è stata fruita nell'ultimo triennio in modo esponenziale ed ha già raggiunto oltre 12.000 destinatari, che costituiscono un bacino di utenza preferenziale per i corsi FAD dell'ISS. Gli iscritti in piattaforma, infatti, ricevono in automatico le news, come l'avvio di nuovi corsi o gli aggiornamenti tecnici.

La piattaforma ospitata su server esterni all'ISS, che garantiscono assistenza h24, sicurezza, aggiornamenti e *backup* quotidiano è basata sui principi del costruttivismo e offre strumenti idonei alla realizzazione di corsi FAD ispirati ai principi di formazione incentrata sul partecipante come il PBL. Nel 2011 è stata realizzata la migrazione dalla versione 1.9 di Moodle alla 2.2, che ha determinato un netto avanzamento rispetto alla fruibilità e disponibilità di risorse didattiche. In questo momento è in uso la versione 2.7, ovvero la più recente versione stabile di Moodle.

Negli anni, inoltre, sono stati sviluppati strumenti specifici che hanno permesso il miglioramento della gestione degli iscritti e delle attività formative, come ad esempio con il modulo di iscrizione comprendente tutti i campi previsti per l'erogazione dei crediti ECM e funzionali a una successiva analisi dei dati, un plug-in che permette l'iscrizione ai corsi sulla base di diversi parametri, la possibilità di erogare direttamente in piattaforma l'attestato ECM. La reportistica generata dalla piattaforma, sempre a seguito di precise personalizzazioni, risponde pienamente a quanto necessario ai fini della rendicontazione Agenas e dell'analisi dei risultati.

È allo studio il nuovo tema responsive per facilitare la fruizione tramite dispositivi mobili e si sta valutando la possibilità di fruizione della piattaforma www.eduiss.it anche per facilitare e automatizzare la gestione degli eventi formativi residenziali.

Nel corso dell'anno 2014 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule:

- Aula Pocchiari:
  - realizzazione di un nuovo impianto audio/video tramite l'utilizzo di nuovi cavi cat.5 e 6, installazione dei nuovi scaler ed extender audio/video VGA/HDMI, capaci di supportare segnali ad alta definizione attraverso l'utilizzo di una nuova matrice HDMI 8x8, installazione di n.3 nuovi monitor 21" di preview in regia, per la visualizzazione dei segnali video CV, VGA e HDMI, nel podio del leggio palco relatori è stato installato e adattato un nuovo monitor 21".
  - Installazione n.6 nuovi microfoni a stelo lungo completi di base e antilarsen sul palco relatori, in sostituzione dei 3 vecchi microfoni precedenti.
  - Installazione di n.6 nuovi diffusori audio a colonna, e dei relativi n.3 nuovi finali di potenza da 150Watt, in sostituzione dei precedenti.
  - Installazione di un nuovo mixer da banco 24 canali e dotato di 6 aux, (sostituzione resa necessaria vista la mancanza di altre uscite audio sul mixer precedente).
  - Installazione presso l'uscita posteriore dell'aula lato regia, di scatole a parete con connessioni provenienti dalla regia, VGA/CV, e rispettivi segnali audio di input e output provenienti dal mixer audio, a disposizione per una postazione di lavoro dedicata ai service esterni.
  - Installazione nella regia di un nuovo registratore audio digitale da rack, in sostituzione della vecchia piastra tape, che permette la registrazione audio degli eventi su pen-drive e schede di memoria SD.
  - Rinnovo del rivestimento in moquette della pedana palco relatori.
- Aula Rossi:
  - Sostituzione del proiettore Panasonic non più funzionante con un nuovo proiettore da soffitto EPSON EB-6350 ad alta luminosità, 3LCD, contrasto 5000:1 e 7000 ansi Lumen.

# Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza in molti settori.

La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attivi nel settore della salute.

*Proprietà intellettuale*

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2014, risulta essere composto da 71 famiglie di brevetti, per un totale di 490 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, ben 42 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la George Mason University (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti.

Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali.

Si descrivono, di seguito, le citate famiglie di brevetto suddivise per aree di applicazione.

*Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio*

- Uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I/II in pazienti affetti da melanoma e un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente.
- Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di fase I/II per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento.
- Uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.
- Uso della tossina batterica attivante RHO Gtpasi come medicamento mediante somministrazione oculare o nasale.

*Tecnologie per malattie infettive*

- Una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina.
- Una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da Candida Albicans e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2014, l'Istituto ha intrapreso una collaborazione con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia de qua) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di Candida Albicans in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

*Tecnologie fisico-chimiche*

- Nel 2014 è stato brevettato un ritrovato, relativo ad una nuova classe di molecole chirali cicliche a base di tiofene, nato dal progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando nuovi materiali 2011.

*Tecnologie oncologiche*

- Biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone.

- Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.
- Terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.
- Monoclonali per l'imaging diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.
- Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dose dei suddetti farmaci.
- Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

*Tecnologie vaccinali*

Nel corso del 2014 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

- brevetti basati sulla proteina Tat (Trans-Activator of Transcription) per la ricerca contro l'HIV:
  - Use of biologically active HIV-1 TAT, fragments or derivatives thereof, to target and/or to activate antigen-presenting cells, and/or to deliver cargo molecules for preventive or therapeutic vaccination and/or to treat other diseases;
  - Tat di HIV-1 o suoi derivati, da soli od in combinazione, a scopo vaccinale, profilattico e terapeutico, contro l'AIDS, i tumori e le sindromi associate;
  - Novel TAT complexes and vaccines comprising them;
  - Industrial process for the production of the biologically active Tat protein (in contitolarità con l'Università di Urbino).
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive;
- domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.

*Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*

Nel corso del 2014 è, inoltre, continuata la ricerca e il mantenimento delle domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti.

*Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate*

È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 25 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di pathway.

Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due spin-off della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle royalty.

*Tecnologie biomedicali*

- Dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte (basato su brevetto ISS).
- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante imaging molecolar con radionuclidi sviluppato in ISS.

- Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione.

# Attività internazionali

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2014 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del Sud e dell'Est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

*Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

- Relativamente al Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso il Medical Research Institute (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano ed il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio ed attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2014 si è completato il corso in Health Governance per il personale selezionato della Health Governance Unit. Il corso è stato replicato dalla Health Governance Unit con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (Problem-Based Learning).
- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per il monitoraggio delle disuguaglianze in salute a livello regionale, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale. L'assistenza tecnica fornita al Ministero della Salute dell'Uruguay ha consentito la realizzazione di uno studio descrittivo del sistema informativo e della qualità dei dati raccolti per la misurazione delle disuguaglianze di salute nel Paese. Si è organizzato e condotto un incontro regionale con i Paesi partecipanti a EUROsociAL in cui si sono affrontate le tematiche relative alle disuguaglianze di salute nei rispettivi Paesi e alle iniziative da intraprendere per contrastarle.

- Si è svolta attività di knowledge and technology transfer e managerial training and research on food safety systems in emerging and developing food producing areas con particolare riguardo ai paesi dell'Africa sub-Sahariana e al Vietnam e all'attività di networking nord-sud, sud-sud della rete Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network (NOODLES).

*Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*. Il personale ISS ha partecipato attivamente alla Assemblea Generale della *Joint Action* tenutasi in Lussemburgo nell'otttobre 2014: sono stati presentati i risultati delle attività di valutazione e contribuito alle delibere assembleari per l'ottimale avanzamento e implementazione della JA.

Nel secondo semestre 2014 è partita la partecipazione al programma europeo di cooperazione scientifica transnazionale denominato COST (*European Co-operation in Science and Technology*). In particolare, si partecipa a due working group (*NEOH framework application* e *Stakeholder engagement, dissemination and policy*) della COST Action *Network for the evaluation of One health* (NEOH) e ad un working group (*Systems-level Welfare Technologies*) della COST Action *Dairycare*.

Il networking scientifico in ambito europeo ha inoltre prodotto:

- L'approvazione della proposta di COST Action Network on technology-critical elements - from environmental processes to human health threats (NOTICE) alla quale si parteciperà come membro del comitato di gestione;
- La partecipazione in seno al Comitato scientifico internazionale per la organizzazione del Congresso internazionale Food and Biosystems Engineering (I.C. FaBE) che si terrà in Grecia nel maggio 2015.

È stata attuata la seconda fase per la registrazione in Europa del brevetto italiano dell'ISS denominato BEST, nonché la internazionalizzazione della già premiata (Start Cup CNR-Il Sole24Ore 2011) idea di *spin-off* dell'ISS denominata Milknet in collaborazione con esperti di trasferimento tecnologico ed economisti della Università Bocconi.

Sono proseguite le attività di studio al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due istituzioni.

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede la formazione biennale *post-lauream* di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2013.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale ed affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE. Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

È proseguita la collaborazione con il Karolinska Institutet e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.

Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella EUCERD-*Joint Action*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel work package relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE: nel corso del 2014 si è proseguita l'attività di *capacity building* per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di inziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'UE in Malattie Rare (EUCERD).

Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*.

Gli studi suddetti rientrano nelle attività sul tema della scientificità della MTC previste per l'ISS e in particolare:

- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Piano d'Azione del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la collaborazione nel campo della salute e delle scienze mediche per gli anni 2015-2017 presso il Ministero della Salute
- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Protocollo Esecutivo bilaterale di cooperazione scientifica e tecnologica presso il Ministero Affari Esteri e Cooperazione Internazionale per gli anni 2015-2017.
- è ancora in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il China National Health Development Research Centre nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.

PAGINA BIANCA

# Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

# Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria

Il Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare e effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico e epidemiologico, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio) monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. Inoltre nel dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici – IPA, "diossine", policlorobifenili – PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi in vitro e modellistica QSAR), studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer* – IARC; *North Atlantic Treaty Organization* – NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD; *United Nations Environment Programme* – UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*. Il Dipartimento è sede del WHO *Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

Nel Dipartimento Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile, in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

L'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno, vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale.

## Resoconto attività 2014

Il Dipartimento AMPP si occupa del grande tema "Ambiente e Salute", nell'accezione ampia che oggi viene data a tale tematica (valutazione dell'esposizione, studio dei meccanismi di tossicità e degli effetti tossici ed eco tossicologi, modelli sperimentali e indagini di popolazione); esso ha un carattere spiccatamente multidisciplinare, che si palesa soprattutto nell'attività istituzionale, nell'ambito della quale si formulano valutazioni che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti l'esposizione umana agli agenti in studio, l'impatto sanitario investigato con approccio sperimentale ed epidemiologico e la modellizzazione del rischio. L'integrazione dei dati epidemiologici, tossicologici, ambientali e relativi all'esposizione è particolarmente rilevante nelle situazioni di crisi ambientale, reali o percepite. Alcuni Reparti svolgono prevalentemente attività di ricerca ed altri prevalentemente attività a carattere istituzionale in coordinamento tra loro al fine di poter rispondere in modo esaustivo alle esigenze sanitarie che via via si presentano.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale nel 2014, il Dipartimento ha partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico ai Ministeri Salute e Ambiente ed a Enti territoriali. Tra tali "emergenze" a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al caso ILVA di Taranto, alla "Terra dei fuochi" (Napoli e Caserta), ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare, nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell'aria indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc., effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico sanitario e indagini epidemiologiche.

Nel corso del 2014 è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l'attività del Gruppo di studio nazionale "Inquinamento *indoor*". È proseguita altresì l'attività di supporto al Ministero dell'ambiente e della salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

Sono stati svolti estesi studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, etc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino), caratterizzate da fenomeni di contaminazione acclarata o percepita.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è proseguita l'attività tesa alla individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici, alla determinazione di virus a trasmissione oro-fecale mediante la tecnologia del *microarrays*.

Come Laboratorio Nazionale di Riferimento, ampia attività è stata svolta nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari e di sostanze chimiche di sintesi. È proseguita l'attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento sui materiali a contatto con gli alimenti, effettuando anche numerosissime analisi di revisione.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX. Inoltre è stata avviata a livello nazionale una ampia indagine sulla sterilità o meno degli inchiostri per tatuaggi.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale tramite indagini epidemiologiche *ad hoc* (Progetto SENTIERI

ed altri). Nel Reparto Epidemiologia ambientale del Dipartimento di AMPP è collocato il WHO *Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico con studi che permettano di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate ed aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS. Sono state emanate Linee Guida nazionali con il Ministero della salute su *Water Safety Plans* in Italia.

Presso il Dipartimento Ambiente è collocata l'Unità di Gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS.

Inoltre il Dipartimento Ambiente emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Per quanto riguarda più propriamente l'attività di ricerca, si sono continuate a svolgere ricerche mirate alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica, anche in relazione ad esposizioni ambientali. Sono stati condotti studi di biologia strutturale su DNA e proteine ricombinanti, studi di genomica funzionale di sindromi genetiche umane in modelli cellulari e sistemi murini e studi computazionali.

Si sono svolte ulteriori ricerche sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico in vitro delle nanoparticelle di TiO2, di Ag e Au.

Nel corso del 2014 sono state condotte ricerche sul ruolo della risposta al danno al DNA e della sua specificità cellulare/tissutale nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative e nella risposta ad agenti anti-tumorali e studi sul contributo dei fattori genetici e ambientali nella suscettibilità allo sviluppo di patologie utilizzando biomarcatori di esposizione/effetto in studi di popolazione.

È stata completata la caratterizzazione molecolare delle varianti della glicosilasi umana MUTYH in cellule presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon. Sono continuati gli studi nell'ambito di progetti AIRC e Telethon.

Sono stati avviati studi sul potenziale genotossico del materiale aereo disperso di alcune aree italiane caratterizzate da crisi ambientale. Sono state studiate le interazioni gene-ambiente tra polimorfismi di CYP ed esposizione a PCB nell'insorgenza dell'endometriosi.

Sono continuati gli studi focalizzati alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale.

Molti ricercatori del Dipartimento partecipano a Commissioni Tecniche nazionali ed internazionali e coordinano progetti internazionale e nazionali.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede EFSA e coordinato gruppi di lavoro in sede OECD.

# Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), il coordinamentodel nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC (*European Clinical Research Infrastructures Network - European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di

trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I, a commissioni AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA (*European Food Safety Agency*).

## Resoconto attività 2014

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2014 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di *marker* diagnostici.

La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2014 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.

Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

# Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca principalmente nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche e ematologiche a causa della loro diffusione e elevato impatto socio-economico e sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti, la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di *Noonan*. Alcuni progetti saranno finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di BCN impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in Istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "Farmaci Biologici Cellulari" – FaBioCell), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- e extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e quello Italia-USA sulla Oncoproteomica.

Il Dipartimento coordina inoltre il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO) dell'ISS, interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo

attività di supporto alla rete stessa. In aggiunta, il Dipartimento svolge un'importante attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la gestione del progetto TRANSCAN (Ricerca traslazionale in Oncologia), che rappresenta il primo ERA-net nell'area della ricerca biomedica coordinato dall'Italia. Il Dipartimento coordina il nodo nazionale per la partecipazione all' Infrastruttura di Ricerca Europea EATRIS e le attività di partecipazione dell'istituto alle altre infrastrutture di ricerca BBMRI e ECRIN.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico.

## Resoconto attività 2014

Le attività del Dipartimento del 2014 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali ed internazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso. Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2014 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi ed angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria ed il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie ed autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendridic Cells, DC*) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche; identificazione di nuovi biomarcatori immunologici e meccanismi molecolari immuno-mediati nella risposta ad

agenti chemioterapici in modelli murini e nell'uomo. A queste attività di ricerca, si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha fornito supporto ad alcune iniziative internazionali, quali il KIC sulle tematiche *Healthy Living and Active Aging* e ha svolto attività di consulenza e di formazione nell'ambito del progetto dal titolo "Omica e nanotecnologie applicative agli esseri viventi per la diagnostica delle malattie – ONEV", (Programma Operativo Nazionale "Ricerca & Competitività" 2007-2013).

Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato dalla Comunità Europea (CE) per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accreditamento di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECI, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per la le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il Dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

# Dipartimento Farmaco

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories – OMCL-EDQM*). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice* – GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e

strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo *Earnest*; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

## Resoconto attività 2014

Numerose sono state nel corso del 2014 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria.

*Per quanto riguarda l'attività di controllo e consulenza:*

- la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per l'Agenzia

europea di registrazione dei farmaci (EMEA); la valutazione di dossier registrativi per *quanto attiene alla* qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee ed alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

- In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali ed internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di single chain frgament variable (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basato sullo studio del del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati ed il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro paese e nei paesi con risorse limitate.

- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.

# Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il COA, una Unità Operativa "Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)" all'interno della Direzione del Dipartimento, diverse unità progettuali e Centri di riferimento, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione, di comunicazione, di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell'ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna e esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina, nonché sul virus *West Nile*.

## Resoconto attività 2014

Nel 2014, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento e dalle reti di sorveglianza microbiologica.

*Attività di sorveglianza e controllo nell'ambito di interventi di sanità pubblica*

Nel corso del 2014 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (ad esempio il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2014 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti affrontando diversi focolai epidemici, quali quelli dovuti al virus influenzale A/H7N7

e MERS-COV. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute. Un compito importante viene svolto dai Centri di Riferimento Nazionali, in gran parte finanziati da CCM, attivi nella sorveglianza di MIB, antibiotico resistenza, TBC, legionella, arbovirus, morbillo, influenza, HIV, MST, etc.

*Attività di ricerca di base e traslazionale*

Durante il 2014 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale, e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla Gates Foundation, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali). Sono stati inoltre finanziati diversi progetti di ricerca sul fondo 1% del Ministero della Salute.

*Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'*

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi ed altri paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto al *Medical Research Institute* di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo, finanziato con la riduzione del debito che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei paesi balcanici e dell'Est Europeo, ed è in corso un accordo di collaborazione con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive, ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'Italian National Focal Point *Infectious Diseases and Migrant* gruppo di esperti, costituitosi nel 1997 all'interno del progetto AIDS & Mobility, impegnati nell'ambito della prevenzione, diagnosi, cura e assistenza delle malattie infettive nelle popolazioni migranti.

*Altre attività di ricerca e istituzionali*

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle *applications* per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA ed uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal MIUR. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le azioni centrali riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", Enternet", MIB, HIV, etc.), e una serie di attività di sorveglianza (es. meningiti ed altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, etc.), attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre costanti e serrati i rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare il WHO e l'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna ed interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni.

Nel complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive.

Per quanto riguarda il dettaglio sulle attività di sorveglianza e ricerca si rimanda ai capitoli relativi ai diversi Reparti del Dipartimento MIPI.

*Le diverse attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)*

L'U.O. RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST, con l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione intra ed extra murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2014, le diverse attività dell''UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute e dal Dipartimento Politiche Antidroga tra i quali:
  - Valutazione dell'efficacia di un Modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane;
  - Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
  - Rilevazione delle pratiche in uso in materia di gestione dei dati sanitari relativi all'HIV/AIDS, con particolare riguardo alla registrazione dei codici di esenzione per patologia e alla gestione dei dati confluenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE);
  - Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanze stupefacenti - PPC 2 LEARNING.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Nel 2014 l'UO RCF ha continuato a gestire il sito web 2.0 "www.uniticontrolaids.it" mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2014 ha ricevuto 13.771 telefonate, rispondendo a 47.605 quesiti. Inoltre è stata offerta consulenza al Ministero della Salute su un Telefono Verde per Ebola.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi intra ed extra murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e a Mediatori Linguistico-Culturali e a referenti di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).

È stato inoltre predisposto l'aggiornamento della Guida "L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative", stampata nel 2013. Tale manuale è rivolto agli operatori socio-sanitari, coinvolti nel processo di cura delle persone migranti.

Nel 2014 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali e ha attivato una nuova Rete:

- L'*Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant*, network di esperti di Istituzioni Pubbliche, ONG, Associazioni di Volontariato, Mediatori Linguistico-Culturali e Rappresentanti di Comunità di Stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1997, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate.
- La ReTe AIDS, attiva dal 2008, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST *counselling* telefonico appartenenti ad Aziende Sanitarie Locali e ad Associazioni di volontariato impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV e di altre IST.
- La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014, network di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse Regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

# Dipartimento
# Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory* – CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell' SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal D. L.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/01/01, n.70, art. 2,1.

## Resoconto attività 2014

Nel corso dell'anno 2014, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

*Sanità pubblica veterinaria*

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviare e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori Europeo (EU-RL) e Nazionale di Referenza per *E.coli* e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

Nel corso del 2014, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all'SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla *task force* voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle

cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con l'EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

*Sicurezza degli alimenti*

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale.

Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

Sono proseguite le attività del EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, dei LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

*Patologie nutrizionali*

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

*Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)*

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiolgia/biologia molecolare e chimica.

# Dipartimento Tecnologie e salute

Al Dipartimento Tecnologie e Salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti i due settori principali: i) ricerca e sperimentazione; ii) controllo, consulenza e formazione.

*Ricerca e sperimentazione*

Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:

- diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica;
- innovazione tecnologica dell'SSN;
- protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:
- uso della tecnologia, avvalendosi di metodi di indagine propri delle discipline fisiche ingegneristiche;
- fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

*Controllo, consulenza e formazione*

- Coordinamento di piani e progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
- Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
- Uso appropriato della tecnologia: technology assessment, linee guida e vigilanza del mercato.
- Certificazione CE dei Dispositivi Medici (DM).
- Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL e agli enti normatori tecnici.
- Consulenza alla CE e ad altri Organismi Internazionali.
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di e-learning.

## Resoconto attività 2014

*Reparto Modelli sistemi complessi ed applicazione alla stima dei rischi*

Missione

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo).
- Attività di consulenza per la tutela della salute pubblica anche in collaborazione con altri enti che si occupano di radiazioni a fini medici e ambientali.
- Aspetti fisico-computazionali legati all'uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-intensity focused ultrasound*, HIFU).

- Dosimetria computazionale per valutazioni radioprotezionistiche delle radiazioni.
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione.
- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo *ad hoc* per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali *in vivo* e *in vitro.*
- Tecniche, algoritmi e modelli per l'analisi dei dati sperimentali in elettrofisiologia.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.

Attività di ricerca

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
  - Progetto Monte Carlo-INFN e Progetto *Eurados-Computational Dosimetry*: responsabilità Task LINAC (*LINear Accelerator simulation*).
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane:
  - Responsabilità Task LIBIS (*Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for In vitro BIological Systems*) nell'ambito del *Network of Excellence DoReMi* (*Low Dose Research for Multidisciplinary Integration*).
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi:
  - Progetto EU CORONET; realizzazione e test di sistemi di registrazione-stimolazione (closed-loop);
  - Progetto EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states";
  - Progetto Italia-USA BRUCOS sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi:
  - Iniziative specifiche DISCOSYNP (*Disorder and Complex Systems and Nonequilibrium Phenomena*) e MI41dell'INFN.

Attività istituzionale, di controllo e formazione

- Partecipazione alla istruttoria per il recepimento della direttiva 2013/59/EURATOM sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti (BSS).
- Sono state seguite tesi di laurea specialistica, di dottorato di ricerca e tesi/tirocinii di specializzazione post-laurea.
- È stata svolta attività didattica in modo continuativo presso:
  - la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università La Sapienza (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche);
  - il Dipartimento di Fisica dell'Università La Sapienza (Corso Reti Neurali per laurea magistrale).

*Reparto di Dosimetria delle Radiazioni e Difetti Radioindotti*

Missione

- Valutazione e ottimizzazione della dose di radiazioni ionizzanti (RI), attraverso sviluppo e utilizzo di metodi sperimentali, in ambienti di vita, di cura e di lavoro: radioprotezione del paziente in radioterapia e radiologia interventistica; ottimizzazione

delle terapie con RI; studi epidemiologici per la stima del rischio da RI; risposta sanitaria all'uso accidentale o ostile delle RI; ottimizzazione dei trattamenti industriali con RI di alimenti, farmaci e presidi biomedici; esposizioni di imaging a scopo non medico.

Attività di ricerca

- Sviluppo, caratterizzazione e uso di sistemi e metodi dosimetrici per: tecniche avanzate di radioterapia, quali IMRT e adroterapia (TOP/IMPLART); studi epidemiologici in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO, EURADOS-WG10); risposta all'uso accidentale o ostile delle RI (EU-RENEB, EURADOS-WG10; grants del NIH–EPR Pilot Center; WHO-BIODOSNET); effetti delle basse dosi di RI (EU-OPERRA, Platform MELODI); dose ambientale negli esperimenti di radiobiologia presso la *Major Research Infrastructure*-LN-INFN Gran Sasso (INFN "Silenzio Cosmico")
- Implicazioni radio protezionistiche per: pazienti e operatori nella radiologia interventistica (EURADOS WG12); esposizioni di imaging a scopo non medico; impianti dedicati al trattamento radiogeno di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici
- Coordinamento GS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione ISTISAN 02/20.
- Collaborazione con strutture sanitarie e Protezione Civile per la risposta sanitaria a emergenze radiologiche.
- Estensione dei protocolli operativi per controlli ufficiali di identificazione di alimenti irradiati (Ricerca finalizzata, Min Salute).
- Progetto per la realizzazione presso l'IRCCS di Candiolo di un CRN di Termoterapia Oncologica ("Il cancro e il calore").
- Spettroscopia EPR: Stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi RI. Metallo proteine. Sviluppo di marker di melanoma.
- Partecipazione al GL ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento per misure di dosimetria.
- Partecipazione a comitati editoriali degli Annali ISS e di riviste internazionali.
- Coordinamento gruppo ISO SC2/TC85 *Biodosimetry*.

Attività di controllo

- GL (Ministero Salute, IZS Puglia e Basilicata, ISS) per la "Pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con RI".
- Gruppo di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali per la protezione dalle RI.
- Consulenza/Pareri: autorizzazione in deroga all'art.4, comma 3 (art. 9, comma 1, del D.Lgs. 116 del 27/01/1992); domande di conferimento della qualifica di "sorgente riconosciuta" (art. 26 del D.Lgs. 230/95 e s.m.i.); richieste di enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati.

Attività di docenza

- Scuola Specializzazione Fisica Medica (La Sapienza, Roma); Master II livello "Protezione da Eventi CBRN" (Tor Vergata, Roma); revisione tesi di dottorato, master e scuole di specializzazione nazionali e internazionali.

*Reparto di Biomateriali e Materiali Contaminanti*

- Nel 2014 il reparto di BMC ha proseguito la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà

Ing. Medica e Medicina, con l'Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l'Università Trieste, Facoltà Medicina, nell'ambito delle attività degli Accordi di Ricerca. In particolare, è stato pubblicato un articolo in un libro, in collaborazione con la Facoltà di Ingegneria della Sapienza per la caratterizzazione morfologica tridimensionale di osso sano e patologico in comparazione con metodiche ad Elementi Finiti.

- Sono terminati i lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell'Università TorVergata ed anche i lavori della tesi in collaborazione con l'Università Cattolica S. Cuore. Tali ricerche sono state eseguite anche con la collaborazione della Fac. di Medicina dell'Università di Trieste.
- È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con la Fac. di Medicina Veterinaria dell'Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di scaffold innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino.
- Si è conclusa la collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi "Roma Tre" sulla definizione e sull'analisi microtomografica 3D dell'anatomia delle strutture ossee dell'apparato di riproduzione dei primati.
- È iniziato lo studio sulla caratterizzazione microtomografica di elettrocateteri per pacemakers nell'ambito di un progetto di Ricerca Finalizzata 2012, giovani ricercatori, del Ministero della Salute.
- È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Rep. Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti delle terapie oncogeniche su animale e sull'utilizzo di strumentazione microCT per prove *in vivo* ed *in vitro*.
- Sono iniziati i lavori nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2012 con il DipartimentoSPVSA, sugli aspetti etici e screening della popolazione affetta da sclerosi multipla.
- Nel 2014 si è svolta l'attività programmata nell'ambito della Certificazione Europea e dei compiti ispettivi nell'ambito della sorveglianza per l'approvazione del Sistema di Garanzia della Qualità della produzione di DMIA.
- In questo anno è stata svolta, con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA, l'attività di controllo per la contaminazione da corpi estranei dei farmaci tramite microscopia elettronica a scansione (SEM). Mentre con il Dipartimento AMPP, è stata svolta l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo nell'ambito della valutazione di prodotti prelevati dal mercato e dalle dogane.
- Sono stati emessi diversi pareri, di competenza, sulla sperimentazione animale in base all'art. 31 del DL.vo n. 26/14.

*Reparto Biofisica delle Radiazioni Ionizzanti*

Attività di ricerca, istituzionale e di controllo

- Radioprotezione:
  - partecipazione come referente per l'ISS in qualità di partner, membro del Bureau e tesoriere dalla piattaforma europea MELODI (*Multidisciplinary Europen Low Dose Initiative*, http://www.melodi-online.eu/) per: la realizzazione della Strategic Reseach Agenda (SRA), l'organizzazione di Workshop dedicati e per attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS);
  - partecipazione al *Working Group Infrastructure* di MELODI per individuare le necessità ed i criteri di selezione di infrastrutture (*facility* di irradiazione, bio-banche,

coorti, piattaforme per analisi genomica, proteomica,...) di interesse per la ricerca europea in radioprotezione;

- partecipazione al *Network di Eccellenza* (NoE) europeo DoReMi (*Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration*, http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/): in particolare partecipazione a *Workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS, in collaborazione con il Reparto MSC, di una facility per esposizioni protratte a basse dosi di raggi gamma di cellule in coltura;
- partecipazione alle attività del Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "*Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*". In particolare, partecipazione al task Group 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili *stakeholder* attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014);
- a seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'*European Joint Programme* (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM;
- progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall'INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali in vitro; il progetto è svolto nell'ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l'Università de L'Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia;
- partecipazione al panel di esperti per il recepimento della nuova "Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (coinvolgimento del reparto nel Gruppo di Lavoro relativo agli aspetti medici).

– Ottimizzazione dell'impiego delle radiazioni in campo medico:

- studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento di EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, http://www.cnao.it/index.php/it/);
- collaborazione con l'IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia TrueBeam, per l'ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema *standard flattened filtered beams and flattening filter-free* (FFF) *beam*; esperimenti effettuati utilizzando come riferimento la linea cellulare murina V79 e cellule staminali da glioblastoma multiforme;
- partecipazione al progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività mirata alla progettazione e realizzazione della linea di fascio per radiobiologia e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali;
- completamento dello studio relativo all'individuazione di biomarcatori di esposizione e di radiosensibilità ematologica in pazienti trattati con terapia radio metabolica per cancro alla tiroide in collaborazione con i colleghi del Policlinico Gemelli.

*Reparto di Fisica e Tecnologie Nucleari per la Salute*

- è proseguita, nell'ambito del progetto TOP-IMPLART in collaborazione con ENEA e ospedale Regina Elena (IFO), l'attività di sviluppo e implementazione del primo acceleratore lineare di protoni e sue componenti per uso in radioterapia oncologica e radiobiologia.
- Continuazione del progetto MBI (*Molecular Breast Imaging*) per la messa a punto di un sistema di *imaging* molecolare per scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella.
- Prime misure di fotoni di radiazione di frenamento per imaging quantitativo nell'ambito del progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (SPECT quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia.
- Caratterizzazione di camere in tecnologia GEM per tracciatore di particelle cariche in esperimenti dedicati allo studio dei componenti dei nuclei atomici, con interessanti prospettive di applicazioni mediche.
- Partecipazione alla Commissione esame Esperto Qualificato e al *Committe on Radiation Protection and Public Health* del OCSE/NEA. Supporto alle attività di certificazione del Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare

- Nel reparto di Bioingegneria cardiovascolare viene portata avanti una campagna di misure in laboratorio tendente a valutare i rischi per il paziente portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (*pacemaker*, defibrillatori, neuro stimolatori, elettrocateteri etc.) derivanti dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN etc.), è ripreso lo studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *imaging* fMRI; è continuata, per conto del Ministero della Salute, una attività ispettiva di sorveglianza e vigilanza sul mercato, dei fabbricanti di dispositivi medici. Il reparto è inoltre coinvolto nell'attività di certificazione CE, nell'ambito dell'organismo notificato 0373 sezione TESA, per *pacemaker*, neurostimolatori, programmatori.

*Reparto di Valutazione e Qualità delle Tecnologie Biomediche*

Attività di ricerca

- Rendicontazione finale del programma strategico RF2008 "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie" (Programma complessivo, Progetto Capofila ed Unità Operativa).
- Impiego della tecnica di valutazione integrata cinematica-pressione di contatto su pazienti con piede piatto e con paralisi cerebrale infantile.
- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare.
- Applicazione di metodi statistici avanzati nella valutazione di segnali ERG sub-microvolt ottenuti in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.
- Uso di stimoli luminosi cromatici e tecniche ERG nello studio dell'emicrania.
- Partecipazione al progetto *Health Governance Unit*, ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3).
- Partecipazione al progetto ALERT 2015. (Sistema integrato di biosensori).
- Formulazione di proposte progettuali (H2020-PHC MOCAN, NET-2013-02355234).

Attività istituzionale di controllo e formazione

- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari, revisione generale delle procedure di prova, gruppo di lavoro ON.
- Pareri per autorizzazioni in deroga, procedimenti TAR e laboratori di biosicurezza BSL4.
- Partecipazione a comitati CEI, con emissione di nuova norma CEI 62-236 (dispositivi di misura della pressione plantare) e progetto di guida CEI (software in contesto sanitario).
- Corso residenziale per operatori sanitari: "La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio: elaborazione dei segnali acquisiti".
- Corso esterno per operatori sanitari (Pisa): "Lavorare in sicurezza, Requisiti strutturali, tecnologici e gestionali del Centro Trapianti".
- Docenza universitaria (bioingegneria) e tesi di laurea.

*Reparto di Tecnologie Fisiche in Biomedicina*

Nell'ambito della missione del Dipartimento di TES, il reparto di Tecnologie Fisiche in Biomedicina svolge attività di Ricerca, Istituzionale e di controllo nei seguenti ambiti:

- 1) Metabolomica con spettroscopia 1H NMR di sistemi modello *in vitro* (cellule staminali normali e tumorali) per un approccio innovativo nella comprensione del metabolismo delle cellule staminali che permetta, stabilendo una correlazione tra parametri biologici e dati clinici, una migliore previsione del livello di aggressività del tumore e nuove opportunità per terapie modellate sul paziente.
- 2) Studio degli effetti di radiazioni ionizzanti di diversa qualità (raggi X, fasci di protoni e di adroni) su *pathways* metabolici di cellule (tumorali; staminali normali e staminali tumorali) e relativi mezzi di cultura con particolare riferimento al metabolismo energetico.
- 3) Radioprotezione in campo medico ed Assicurazione di Qualità nell'uso di Tecniche Radiologiche (Radioterapia e Radiologia Interventistica) attraverso il coordinamento di Gruppi di studio per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni.
- 1) Metabolomica con spettroscopia 1H NMR
  - Identificazione e caratterizzazione di cluster metabolici per 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (Glioblastoma Stem cells, GSCs). Collaborazione con EOMM.
  - Identificazione e prima assegnazione in spettri NMR dell'alfa-aminoadipato e correlazione dei dati NMR con Overall Survival e Progression Free Survival. Collaborazione con EOMM.
  - Studio dell'organizzazione e risposta bioenergetica di cellule GSCs (selezionate sulla base della loro appartenenza ai cluster metabolici) e relativi mezzi di coltura dopo stimolo con modulatori della fosforilazione ossidativa e della glicolisi anaerobica (oligomicina e desossiglucosio). Collaborazione con EOMM.
  - Analisi ultrastrutturali delle GSCs dopo stimolo con oligomicina e desossiglucosio per monitorare alterazioni della attività e della struttura mitocondriale in collaborazione con il reparto MUTIA (TES) e con EOMM.
- 2) Ottimizzazione dell'uso delle Radiazioni in campo medico
  - studio dei meccanismi di risposta metabolica a fotoni e a particelle cariche, di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma

multiforme) e da tessuto sano, nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM e con il reparto BRI (TES). Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).

- 3) Radioprotezione
  - Conclusione delle attività relative al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica"- facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie"; stesura di testi e presentazione dei risultati ottenuti a convegni.
  - Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM _ "*Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*". Partecipazione al task Group 4.3.2, con lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili Stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014); Analisi dati e criticità.
  - seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'European Joint Programme (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.
- Altro
  - Sono proseguite, fino a marzo 2014, le attività connesse alla partecipazione in qualità di membro del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Reparto.

*Reparto di Radiazioni Non Ionizzanti*

- Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle esposizioni ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED, alle esposizioni alle radiazioni non ionizzanti nell'ambito di trattamenti estetici. Conclusi due studi epidemiologici sui rischi per la salute connessi alle esposizioni residenziali ai campi magnetici a bassa frequenza.

*Reparto di Patologia Infettiva Ultrastrutturale*

- Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari eultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.
- Progetto finanziato Peptides from lactoferrin as new therapeutic agents against influenza virus infection.
- Registrazione Brevetto Italiano No. 0001408732 "Peptidi della Lattoferrina per l'uso come inibitori ad ampio spettro dell'infezione da virus dell'influenza" (03 luglio 2014).
- Valutazione degli effetti della lattoferrina bovina sulle proprietà patogene (adesione, invasione, traslocazione, sopravvivenza nei macrofagi, produzione di biofilm) di ceppi di E. coli appartenenti al pathovar AIEC (Adhesive Invasive E. coli) isolati da pazienti pediatrici affetti da Crohn o colite ulcerosa. Analisi della modulazione della risposta infiammatoria da parte della lattoferrina bovina in presenza o assenza di batteri.
- Progetto finanziato "Lattoferrina bovina e malattie infiammatorie croniche intestinali".

- Ricerche volte all'ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici
- Progetto finanziato Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency.
- Studi sugli effetti dell'interazione di nanoparticelle ingegnerizzate con proteine dell'immunità naturale e con sistemi in vitro. Valutazione degli effetti dell'esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.
- Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immunoelettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell'ISS e con altre Istituzioni.
- Valutazione di pratiche di autorizzazione in deroga per l'uso di modelli animali riguardanti tematiche di competenza del Reparto e verifiche CE di dispositivi medici non attivi.

*Reparto Metodi Ultrastrutturali per Terapie Innovative Antitumorali*

Attività di ricerca

- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica e per lo studio di nanomateriali impiegati in campo biomedico mediante studi ultrastrutturali, *in vitro*, ed *ex vivo* (in collaborazione con Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma).
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione in vitro della tossicità di nanomateriali su colture cellulari (nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS avente per oggetto lo sviluppo e l'applicazione di metodi di protocolli di prova a supporto dell'attività di vigilanza dei dispositivi medici portatori di nanostrutture e del Progetto Europeo *Q-Nano Infrastructures*).
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio. [In collaborazione con: Dipartimento di AMPP (ISS); *Joint Research Centre* (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell'Università "Sapienza" di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell' Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli in vitro ed ex vivo: studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione di nanostrutture di titanio e silicio (In collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento)
- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Istituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell' Università "Sapienza" di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell' Università di Tor Vergata, Roma]
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini

ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Dipartimento MIPI (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università "Sapienza"; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento del Farmaco (ISS)].

- Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma [In collaborazione con: Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare (ISS); Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano].
- Indagini funzionali e ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni ex vivo provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia. [In collaborazione con Istituto di metodologie chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di EOMM (ISS); SBGSA (ISS); Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell' Università Sapienza di Roma].

*Reparto di Biomeccanica e Tecnologie Riabilitative*

- Nel campo della bioingegneria cardiovascolare, la collaborazione con la cardiochirurgia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma nello studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari ha permesso l'uso di pompe assiali per sostenere la circolazione sistemica e polmonare mediante studi in vivo su animale e in silico. In particolare tre pazienti (2 sindromi di Duchenne e una sindrome da piccoli vasi) hanno poi usufruito dei risultati della ricerca avendone la vita salva.
- Caratterizzazione fluidodinamica, sia sperimentale che computazionale, dei dispositivi impiantabili per il sistema cardiovascolare. Tali dispositivi, essendo sempre a contatto con il sangue, richiedono un'accurata caratterizzazione delle loro proprietà di biocompatibilità, fra le quali una grande rilevanza hanno trombogenicità ed emolisi, strettamente associate alla fluidodinamica del dispositivo; il parametro studiato stato il tensore di *Reynolds* degli stress (*Shear Stress*).
- Sempre in linea con la tradizione del reparto, si intende continuare la valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, anche tramite l'uso di dispositivi indossabili (wireless) sensorizzati, anche sviluppati presso il reparto.È stata messa a punto una valigetta, Kit di analisi delle prestazioni nel passo su superfici varie
- Studio del Telemonitoraggio di pazienti con varie morbilità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer) con applicazioni alla ASL Roma D. Sono stati seguiti dopo organizzazione congiunta con la Raider onlus e il CAD della ASL Roma D 33 pazienti riducendo gli accessi al pronto soccorso.
- Continuazione delle attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie con la messa a punto di nuova strumentazione.
- Continuazione delle attività nel campo della bioinformatica, in collaborazione con Dipartimento MIPI e Centro CNAIDS.

*Reparto Tecnologie per la Biologia dei Sistemi*

- È stato realizzato il nucleo di un sistema software di supporto alla diagnosi medica basato su tecniche di intelligenza artificiale. La base di conoscenza e il motore inferenziale si basano su una rete cosiddetta *Naive Bayes*. Si è cominciato a popolare il database sintomi/patologie e se ne è progettatta una versione che ottimizza la diagnosi

in termini di appropriatezza. Quest'ultima versione è stata oggetto di una domanda di deposito di brevetto in Italia.

- Per quanto riguarda il settore della biofisica, delle neuroscienze e della psicologia cognitiva l'attività di ricerca è stata orientata alla valutazione comparativa di diversi metodi computazionali per la quantificazione della connettività tra aree cerebrali coinvolte in un compito motorio di finger tapping. Inoltre è stata finalmente individuata e caratterizzata da un punto di vista strutturale, la specie neurotossica coinvolta nei meccanismi d'azione di proteine amiloidi coinvolte in importanti malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson. Questa specie è costituita da oligomeri instabili di basso peso molecolare: dimeri, trimeri e tetrameri.
- È stato potenziato il cluster di calcolo parallelo espandendo un nodo biprocessore della capacità di calcolo di 32 cores HT dotandolo di due moduli GPGPU tesla k40 della capacità di 2880 cores di calcolo ciascuna.

*Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla Salute*

Attività di ricerca

- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: analisi dati di mortalità, stima dei casi attesi per diverse ipotesi di esposizione e confronto con gli altri studi epidemiologici (progetto co-finanziato dal CCM; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute).
- Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia, seconda fase di attuazione: attività di ricerca varie, tra cui: 1) stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività svolte dalle Regioni (progetto co-finanziato da Min.Salute; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute, 2 rapporti inviati alle Regioni).
- Valutazione dell'esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: coordinamento seconda indagine nazionale sull'esposizione al radon nelle abitazioni e inizio analisi dati (progetto co-finanziato da Telecom).
- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei (Serbia, Kossovo, Macedonia): collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di alcune survey (4 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Protezione dal radon nei Paesi Europei: 1) valutazioni unbiased delle esposizioni e stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon per fumatori e non fumatori; 2) sviluppo e valutazione critica di *policy* (2 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi (2 pubblicazioni su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (*Naturally Occurring Radioactive Materials*).
- Valutazione dell'impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell'ambito della EU COST Action *NORM4Building* (1 pubblicazione su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto INFN "Silenzio cosmico".
- Sviluppo di modelli per la stima dellla dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione (1 pubblicazione su rivista internazionali).

Altre attività istituzionali (consulenza, formazione, controllo, ...)

Attività internazionali

- Consulenza in radioprotezione: partecipazione al gruppo di esperti (due per ogni Stato) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom (due riunioni a Lussemburgo).
- Consulenza per normative internazionali: contributo all'elaborazione del regolamento europeo su livelli massimi di radioattività in alimenti in caso di incidenti nucleari.
- Consulenza su radioprotezione e ricerca: *deputy* del rappresentante italiano al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom/Fission (2 riunioni a Brussels e 1 in Italia).
- Formazione e consulenza in radioprotezione: 1) partecipazione al progetto europeo *Training Schemes on Nuclear Safety Culture* (TRASNUSAFE)", 2) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ, al network EAN-NORM e al *Working Group ALARA Culture*; 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (varie riunioni).
- Radioprotezione (radon): consulenza per l'IAEA e il WHO sulle *radon survey* e sulla protezione dai rischi sanitari da esposizione al radon (due workshop in Europa e uno in Sud America; una guida tecnica IAEA).

Attività nazionali

- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005): 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) attivazione del sito web www.iss.it/radon, 3) elaborazione di schede tecniche per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici, 4) elaborazione di linea guida per indagini sulla distribuzione territoriale del radon indoor (diversi rapporti inviati al Ministero Salute e alle Regioni).
- Consulenza su normative in radioprotezione: 1) collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: partecipazione al gruppo redazionale, coordinamento dei GdL sul radon e sui NORM, partecipazione al GdL su protezione dei lavoratori, al GdL su protezione della popolazione, al GdL su emergenze radiologiche e nucleari (14 riunioni); 2) collaborazione col Ministero della Salute al recepimento della Direttiva 2013/51/Euratom su radioattività in acque destinate al consumo umano (11 riunioni).
- Monitoraggio della radioattività in Italia: collaborazione con ISPRA e varie ARPA per l'elaborazione di linee guida in materia, tramite coordinamento della *task* su valutazione delle dosi, partecipazione alle task su acque potabili, NORM, radon (elaborazione linee guida per ognuna delle *task*.
- Consulenza (alla Protezione Civile) su emergenze radiologiche e nucleari: partecipazione a esercitazione di incidente simulato, come componenti del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
- Formazione su radon: organizzazione corso nazionale (di 2 giorni) sulla protezione dai rischi da esposizione al radon alla luce della nuova direttiva europea, rivolto al personale ASL.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Salute) su: problematiche di radioprotezione connesse ai poligoni militari.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Interno) su: problematiche di radioprotezione connesse a depositi di materiale NORM (fosfogessi).
- Consulenza (ai NAS) su: problematiche di radioprotezione connesse a discariche.

- Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
- Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
- Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
- Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
- Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.short term experts

# Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento MIPI. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di programmi nazionali ed internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione ed il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo una corretta sinergia tra Pubblico e Privato. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai paesi sviluppati ma, soprattutto, ai paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali ed internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

## Resoconto attività 2014

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2014 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti ed attività.

*Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, dal MAE e dall'AIFA).*

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli otto centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza ed immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso ad inizio 2014.

Inoltre il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal MAE. Il trial clinico di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica è stato completato ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up.

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia convenzionale in pazienti sieronegativi affetti da sarcoma di Kaposi classico in stadio avanzato, attivato nel 2008.

*New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes.*

Il Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2010" (con scadenza prorogata al 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati.

Riguardo l'incorporazione di RNAi in esosomi, il progetto è stato finora così sviluppato: *Exosome incorporating sequences* (EIS) sono state clonate in un vettore d'espressione eucariotico. Le sequenze eterologhe di RNA sono state clonate nel relativo polylinker in modo da poter generare un singolo trascritto che includa sia EIS che l'RNAi. In particolare, è stata clonata la forma matura delmiR146a (un miR che inibisce la trascrizione dell'mRNA di CXCR4). Il costrutto molecolare è stato trasfettato in cellule 293T e gli esosomi prodotti da queste cellule sono stati purificati. Gli esosomi contenenti sequenze miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana U937 che esprimono grandi quantità di CXCR4. Abbiamo verificato che le cellule trattate con gli esosomi hanno ridotto significativamente l'espressione di CXCR4. Questi dati rappresentano la prova di principio circa la funzionalità della strategia di incorporazione dei miR tramite EIS.

I risultati circa lo sviluppo della piattaforma vaccinale CTL basata sugli esosomi sono stati:

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati vengono efficientemente cross-presentate. A questo risultato siamo arrivati per mezzo dell'analisi di cross-presentazione su PBMC da pazienti positivi per HCV trattati con esosomi incorporanti la proteina NS3 di HCV.

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati sono immunogenici. L'immunogenicità degli antigeni eterologhi è stata valutata mediante inoculo degli esosomi a base Nefmut in topi C57 Black/6, usando esosomi incorporanti l'antigene virale HPV-E7.

Antigeni tumorali associati agli esosomi ingegnerizzati inducono linfociti citotossici (CTL) specifici in grado di bloccare lo sviluppo del tumore in protocolli di immunizzazione sia preventivi che terapeutici.

L'attività antitumorale degli esosomi a base Nefmut è stata valutata inoculando topi C57 Black/6 con cellule tumorali TC-1.

*Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Nonhuman Primate Model.*

Il progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

*Nonhuman Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins.*

Progetto finanziato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione ITALIA/USA.

Nel corso del 2014 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con Tat o Tat/ΔV2-ENV e producenti in vitro anticorpi anti-Tat e/o ΔV2-Env, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite *phage display* abbiamo ottenuto ad oggi due anticorpi scFV contro Tat che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche ed attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso

del 2014, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro HIV.

Nel corso del 2014, sulla base di studi precedenti sono stati presentati e finanziati due progetti (vedi attività programmata 2015):

*Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.*

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è di determinare il valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV ed il ruolo di Tat di HIV nel modulare l'espressione di IL-10 e di DPP4.

*Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.*

Progetto finanziato nell'ambito del *fellowship program* 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è dirilevare biomarcatori infiammatori e virali utili per la valutazione, il monitoraggio e la predizione dell'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti HIV+ autoctoni e migranti con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

*Studi mirati alla caratterizzazione molecolare e di sequenza di regioni variabili e costanti della gp120 di HIV in varianti del virus che si selezionano nei differenti stadi della malattia.*

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nel corso del 2014, sono stati completati studi mirati a caratterizzare le varianti di HIV-1 sottotipo C (il sottotipo più rappresentato a livello globale ed estremamente diffuso in Africa Sub-Sahariana) isolate da individui sudafricani e dello Swaziland a diverso stadio della malattia (stadio di infezione recente, stadio cronico e stadio tardivo). Questi studi hanno dimostrato che nella fase cronica della malattia si selezionano varianti che mostrano un allungamento della sequenza aminoacidica della regione variabile V1 della gp120, insieme ad un aumento dei siti putativi di glicosilazione in questa regione ed una diminuzione della carica elettrica totale della regione V5 che tende a diminuire nella transizione da infezione recente a infezione cronica e ad aumentare nuovamente nel passaggio alla fase tardiva. Anche le regioni costanti della gp120 vanno incontro a cambiamenti nella fase cronica, in particolare vengono selezionate varianti che presentano un aumentato numero di siti sotto pressione selettiva positiva nella regione C3, la maggior parte dei quali costituita da siti putativi di glicosilazione. Questi siti si trovano principalmente nella regione alfa-2 elica della porzione C3 e in prossimità dei siti di legame ai recettori cellulari per le chemochine. L'interpretazione di questi dati è che nella fase cronica della malattia si selezionano, nelle regioni variabili e costanti menzionate, varianti che consentono al virus di eludere il riconoscimento da parte della risposta immunitaria specifica per HIV. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in riviste scientifiche *peer reviewed*, ad alto *Impact Factor*.

# Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni ad hoc in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nelle propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2014 è proseguita l'attività di realizzazione del Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Calabria e sono state avviate le attività per rispondere ad un'analoga richiesta della Regione Sicilia.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi ad hoc, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 152 persone, di cui 90 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida
- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e sette unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori dieci unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2014 ne risultano attive nel Centro 132 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. Nel 2014 il Centro ha effettuato 726 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

## Resoconto attività 2014

Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla relazione delle singole unità operative presenti nel Centro. In questo resoconto viene invece sintetizzata l'attività condotta nel 2014 classificata per tipologia (ricerca, sorveglianza,formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nel SSN. La classificazione delle attività per tipologia in molti casi è arbitraria dato che attività di sorveglianza implicano la formazione e la comunicazione e generano occasioni di ricerca, tuttavia sembra opportuno mettere in evidenza le componenti più rilevanti che caratterizzano l'attività. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale. Inoltre un paragrafo a parte sottolinea le numerose interazioni del CNESPS con altre strutture dell'ISS.

*Attività di ricerca epidemiologica*

- Rischio cardiovascolare: attraverso la banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, in collaborazione con il gruppo

MONICA Brianza è stata realizzata la funzione di rischio CUORE delle malattie cardiovascolari a 20 anni: la popolazione MATISS è stata utilizzata per la validazione della funzione di rischio. In seguito con lo stesso gruppo la funzione di rischio cardiovascolare a 20 anni è stata migliorata attraverso l'inserimento della familiarità e dello stato socio-economico; i risultati ottenuti sono stati pubblicati. È iniziata l'analisi relativa alla associazione fra fattori di rischio cardiovascolare e tumori.

- Studio sulla componente genetica dell'aterosclerosi: ha confermato il ruolo determinante dell'età nei processi di invecchiamento dei vasi sanguigni. Inoltre, si è osservato che i fattori genetici hanno un effetto parziale (32-49%) sulla rigidità e sullo spessore dei vasi sanguigni. Il contributo delle esperienze e abitudini condivise da gemelli, legate principalmente ai primi anni di vita, è marginale, mentre la componente ambientale non condivisa (esperienze individuali, stili di vita o altre esposizioni nei singoli gemelli) spiega una porzione non trascurabile della variabilità delle misure studiate (dal 25% al 37%). Durante il 2014 è terminata anche la seconda fase della ricerca, per cui i gemelli che avevano partecipato nel 2009 sono stati nuovamente sottoposti a visite ed esami ecografici presso 4 ospedali universitari (Padova, Perugia, Terni, Roma) per il follow-up dello studio.
- Epigenetica dell'invecchiamento: sono stati pubblicati i risultati della sopravvivenza degli nonagenari che avevano partecipato al progetto GEHA sulla genetica del *Healthy Aging*. È iniziata una collaborazione con il gruppo spagnolo del *Department of Immunology and Oncology del National Center for Biotechnology*, CNB-CSIC.
- Invecchiamento - Coorti ILSA e IPREA: sono proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi nell'ambito delle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian PRoject on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*). Per la coorte ILSA, il follow-up di mortalità totale e per causa dei soggetti copre un periodo di osservazione di oltre 20 anni. Tra le nuove analisi in itinere, particolarmente interessanti appaiono le associazioni tra diabete, consumo di alcol e patologie cardiovascolari. Sono proseguite le attività della Ricerca Finalizzata 2009 (*Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*) che integra dinamicamente il progetto IPREA. È stata portata a termine l'indagine sullo stato in vita ed il successivo record linkage dei deceduti con gli archivi ISTAT di mortalità. Sempre nell'ambito della coorte IPREA, è stato condotto uno studio sulla relazione tra deficit cognitivo e atrofia dell'ippocampo, rilevata nel sub-campione IPREA sottoposto a RMN. I risultati dello studio suggeriscono un'associazione tra riduzione del volume dell'ippocampo e disturbi della memoria, supportando la validità dell'utilizzo della volumetria ippocampale come bio-marcatore dei disturbi mnesici.
- È proseguita l'attività del nodo certificato del GARN per la definizione di attività condivise di standardizzazione set comuni di indicatori relativi alle banche dati di studi di popolazione propedeutici ai Progetti JPND e confluenza nel network internazionale LIASA.
- Studio SETIL: sono stati pubblicati i risultati dello studio sull'esposizione personale a benzene in un campione di casi e controlli partecipanti allo studio multicentrico italiano SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile.
- Studio Transexpo: si è concluso il progetto *Transexpo Feasibility in Italy*, per la valutazione di fattibilità in Italia di uno studio sull'incidenza di leucemia infantile tra i bambini residenti in edifici che ospitano trasformatori elettrici, in modo da poter

contribuire ad un più ampio studio internazionale. Il progetto italiano si è incentrato sulla realizzazione di studi pilota nelle città di Roma e Milano.

- INTERPHONE: è proseguita la collaborazione nell'ambito del consorzio alle attività di analisi e presentazione dei risultati di tre studi su fattori di rischio per i tumori intracranici: (a) antecedenti clinici (allergie, epilessia, traumi cranici) e rischio di glioma e meningioma; (b) esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico; (c) esposizione a raggi X e rischio di tumori intracranici. In preparazione i draft dei manoscritti relativi alle analisi (b), non ancora pubblicati.
- Cosmic: è proseguita l'attività di collaborazione al progetto internazionale COSMIC. Pubblicato un articolo su mortalità per causa in coorti europee e nord-americane di piloti e assistenti di volo esposti a radiazione cosmica.
- Studio MUBICOS (*MUltiple BIrth Cohort Study*): si tratta di uno studio che segue per alcuni anni una coorte di gemelli arruolati alla nascita in 8 città italiane e di cui i più grandi hanno ora circa 4 anni. Nello studio sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. Lo studio intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo.
- Assunzione di acido folico e rischio di gravidanze gemellari: sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.
- Stime meta-analitiche delle componenti genetica ed ambientale della sclerosi multipla: sono state prodotte per la prima volta sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale: la ricerca sulle basi genetiche del pregiudizio, in collaborazione con il SISSA di Trieste per i gemelli tra i 20 e i 40 anni, e lo studio SPES, sulla prevenzione degli episodi depressivi e psicotici, in collaborazione con l'Università di Udine, che prevede la partecipazione di gemelli dagli 8 ai 30 anni e delle loro famiglie. Entrambi gli studi si stanno svolgendo in Friuli Venezia Giulia, ma lo SPES verrà esteso ad alcune zone della Lombardia. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, *Baron-Cohen*).
- Studio delle patologie asbesto-correlate: studio sui mesoteliomi anche in collaborazione con ISPELS (ora in INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.
- Antibiotico-resistenza: in collaborazione con DipartimentoMIPI è stato condotto uno studio sull'epidemiologia della resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* ed uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae*.
- Studio caso-controllo sull'epidemia di epatite A: associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013. Le indagini sono state condotte da una task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti

esperti dello stesso Ministero, dell'ISS e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

- Rarecare: aggiornamento e diffusione delle stime di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari in Europa. Analisi preliminari dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa. Organizzazione della tavola rotonda su "Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento". Coordinamento scientifico del Rapporto AIRTUM 2015 su Indicatori epidemiologici dei tumori rari in Italia. Definizione del piano di analisi e raccolta dati.
- Tumori pediatrici: è proseguito il progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravviventi per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale" che analizza prevalenza e sequele di casi pediatrici rilevati dai registri tumore Italiani. Pubblicata una prima stima dei prevalenti con diagnosi di tumore pediatrico nelle aree dei registri partecipanti allo studio nel Rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione; analizzate le sequele di ricoveri ospedalieri dei sopravviventi a tumori pediatrici attraverso un record linkage individuale tra i dati dei registri e le schede di dimissione ospedaliera per i registri del Piemonte e del Veneto.
- Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN): in collaborazione con AIRTUM: pubblicata una monografia che riguarda i 18 SIN afferenti ad aree coperte da Registri Tumore.
- Studio di incidenza di Diabete Mellito di Tipo 1 per i bambini di 0-4 anni basati su fonti di dati correnti: è stato messo a punto un algoritmo di selezione della SDO per la selezione dei nuovi casi che ha consentito, per la prima volta, di stimare, a livello nazionale e per tutte le regioni italiane (anche quelle non coperte da registri di patologia), le prime ospedalizzazioni come *proxy* di incidenza di questa patologia per gli anni 2005-2010.
- Fenomeno Suicidario: studi epidemiologici condotti in collaborazione con NESMOS (U.O.C. di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio, Università La Sapienza). In particolare, attraverso l'analisi del dato di mortalità di fonte Istat è stata effettuata un'analisi dell'andamento del fenomeno in relazione alla crisi economica del 2008; è stata inoltre effettuata un'analisi aggiornata della variabilità del fenomeno a livello regionale.
- Studio Observant: è stato aggiornato il follow-up dei pazienti a 1 anno dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) e sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione). 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 inoltre 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 Emilia Romagna.
- Studio PRIORITY: sono state avviate le prime analisi per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Studio OPTION: sono state avviate le formalità organizzative necessarie all'avvio dello studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio a cui hanno aderito 60 neurocardiologie

Italiane. È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati.

- Studio gestione dei pazienti nel post-infarto: sono proseguite le attività di collaborazione con il gruppo della Cardiologia Riabilitativa. È stato pubblicato l'articolo riguardante le prime analisi svolte nell'ambito di tale collaborazione.
- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani: tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; raccolta dati su trattamenti e identificare aree critiche oggetto di interventi. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i *day hospital* e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Valutazione dell'atteggiamento della popolazione generale a partecipare a studi di ricerca scientifica: nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine KAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per endpoints non ancora sufficientemente investigati nel *population-based biobanking*.
- Studi su aspetti etici della ricerca: qualità della normativa etica della ricerca. Storia e aspetti normativi dei conflitti d'interesse nel mondo scientifico ed in particolare in quello clinico.
- Modello per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo: a sostegno dell'impegno per l'eliminazione del morbillo in Italia è stato sviluppato un modello sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e per la valutazione di effetto di campagne di vaccinazioni su diversi target di età (vaccinazioni *catch-up*).
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: analisi e diffusione dei risultati dello studio che ha dimostrato la persistenza degli anticorpi a distanza di 19 anni dal ciclo primario di immunizzazione.
- Studio Enfasi scuole: coordinamento del progetto CCM Ministero della Salute Monitoraggio degli effetti della legge 3/2003 e del Decreto Legge 104/2013 "Divieto di Fumo per la tutela della salute nelle scuole". Il progetto svolto in collaborazione con il MIUR e con il coinvolgimento delle Regioni e delle ASL/ASP disponibili. È stato realizzato uno studio multi-regionale e osservazionale per rilevare la linea di base su cui misurare l'effetto della recente norma che vieta il fumo non solo nella scuola ma anche nelle aree circostanti. Lo studio è stato condotto su scuole campione in 12 Regioni.
- Programma di promozione della salute mentale nelle scuole: si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori.
- Studio Prevenzione della depressione post partum: delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7.6%) sono risultate positive al test di screening per la depressione. I confronti pre-post per i soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate.

- Costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute: sono stati finalizzati e pubblicati alcuni lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della esperienza del clinico nel rapporto medico paziente; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per la valutazione dell'empatia; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del più importante test neuropsicologico di memoria verbale, il *Rey Auditory Verbal Learning Test*; l'invarianza di misurazione dello strumento ECR per la valutazione dello stile di attaccamento in diverse popolazioni. Gli strumenti cui si riferiscono i lavori possono essere utilizzati sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica.
- Analisi di aspetti strutturali e modelli assistenziali dei servizi di salute mentale: è stata condotta una rassegna sull'attività di *Health Services Research* svolta in Italia negli ultimi due decenni, che ne descrive i risultati e ne traccia le implicazioni.
- IGEA: (sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche) In collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) è stata condotta una ricognizione delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza. I risultati preliminari dell'indagine sono stati presentati nel corso del Convegno IGEA [www.epicentro.iss.it/igea].
- Studio longitudinale sull'aderenza agli standard di cura in soggetti con epatocarcinoma nella pratica clinica: studio prospettico di 3 anni su 92 pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) con lo scopo di fornire una descrizione del quadro epidemiologico, diagnostico e terapeutico dei pazienti con HCC in un unico centro di riferimento del sud Italia e di valutare la sopravvivenza dei pazienti con HCC, secondo i programmi di sorveglianza e aderenza agli attuali standard di trattamento basati sul sistema di stadiazione BCLC.
- Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: è proseguita l'attività di monitoraggio dell'offerta ed esito nei centri PMA. Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati con un counselling mirato per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.
- Studio Apache di Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2014 sono stati conclusi gli interventi di formazione e la rilevazione post-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica. I risultati dello studio sono in fase di analisi.
- Studio *ProChange* di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio:obiettivo dello studio è confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2014 è iniziata la raccolta dati attraverso una piattaforma informatica dedicata allo studio.

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza: uso di triptani nella popolazione, uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat, farmaci biosimilari, sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete, uso di farmaci antiipertensivi in gravidanza, uso dei farmaci e allattamento.
- A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio Respimat, rispetto alla formulazione Handihaler, è stato condotto nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all'uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Lo studio è in corso di pubblicazione nella rivista *BMJ open*.
- La cefalea da abuso di farmaci (*medication-overuse headache*) è una patologia che ha nel sintomo "mal di testa" la sua manifestazione principale e nell'utilizzo di farmaci anti-emicrania la sua causa. Con l'obiettivo di descrivere l'utilizzo dei triptani nella popolazione e di quantificare il fenomeno del sovra utilizzo è stato condotto uno studio nella popolazione della Regione Umbria e della ASL di Vercelli. I risultati di questo studio hanno consentito di quantificare il fenomeno dell'overuse da triptani nella popolazione e di valutarne il rischio per singola molecola.
- Analisi della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria: in particolare è stato valutato l'andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione.
- Analisi della sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete nella popolazione residente nella Regione Umbria: con l'obiettivo di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l'adesione alla terapia.
- Farmaci biosimilari: allo scopo di indagare la frequenza con la quale, nella pratica clinica, si verifica una sostituzione fra prodotti biologici di una categoria terapeutica è stata condotta, nella Regione Umbria, un'analisi preliminare sul fenomeno dello switch nei pazienti utilizzatori di eritropoietine.
- Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria: attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago–gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco–cutanee non infettive e vasculiti.
- Uso dei farmaci e allattamento: è stato condotto uno studio descrittivo multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali;studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, in collaborazione con l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste; uno studio quali-quantitativo di Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza.
- È stato condotto uno studio per confrontare i modelli d'uso dei farmaci antipertensivi nelle donne in gravidanza con le raccomandazioni della linea guida europea ESH-ESC (*European Society of Hypertension & European Society of Cardiology*). È stata anche valutata l'associazione tra l'uso di farmaci non raccomandati e fattori di salute e socio-demografici.
- Classificazione delle esposizioni a pesticidi (fitofarmaci e biocidi): messa a punto di un sistema armonizzato condivisibile a livello europeo, a supporto degli stati membri per la

rilevazione e trasmissione alla CE dei dati sui casi di intossicazione acuta associati a questa categoria di agenti, come previsto da specifica norma.

- Revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale.

*Progetti e Joint Actions Europei ed internazionali*

- TELL ME: nel 2014 il Progetto europeo Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence finanziato da EU (Seventh Framework Programme) è giunto al suo terzo e ultimo anno di attività. È stata messa a pounto una guida sulla comunicazione del rischio dedicata ad attori istituzionali che contiene un set integrato di tecniche, strumenti e strategie da utilizzare nella gestione dei processi comunicativi attraverso le fasi pandemiche verso i principali gruppi target di riferimento identificati nel modello di comunicazione elaborato in TELL ME.
- ASSET: nel corso dell'anno 2014 è stato assunto il Coordinamento Scientifico del Progetto Europeo, acronimo di *Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics* che combina saperi propri della sanità pubblica (dalla ricerca epidemiologica a quelle sui vaccini) con scienze sociali e di comunicazione condotto da un Consorzio di 14 partner di diversa natura, enti governativi, istituzioni, associazioni, agenzie.
- EURO MoMiH e Rete MedPreMIER: è stato avviato lo studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti. Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi Europei e nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti.
- *MediLabSecure*: nell'ambito delle attività di prepardness alla risposta a emergenze è stata condotta un'indagine sul coordinamento tra i sistemi di sorveglianza ai punti di ingresso e i sistemi di sorveglianza nazionale in 4 Paesi del Mediterraneo nel quadro delle *International Health Regulation* 2005. Inoltre si è partecipato all'indagine nei Paesi Europei sulla intersettorialità dei piani di preparazione alle emergenze nel quadro della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio europeo CELESTE). È stata svolta la valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) nei tre settori del progetto (virologia umana, animale ed entomologia medica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.
- VENICE 3: indagine tra gli esperti in vaccinologia dei paesi europei finalizzata a valutare la qualità e la completezza dei dati di copertura vaccinale raccolti e pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al fine di migliorarne la fruibilità.
- *HProImmune*: indagine sugli ostacoli alla vaccinazione e sulle migliori pratiche per promuovere l'adesione alle vaccinazioni negli operatori sanitari.
- IMOVE: valutazione dell'efficacia del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e invio dei dati per l'analisi a livello europeo.
- CHRODIS-JA: partecipazione alla *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle*, programma europeo *Health programme 2008-2013*. Rappresenta un'azione congiunta europea dedicata alle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita, mira a promuovere lo scambio di buone pratiche tra i Paesi europei. Il progetto ha avuto inizio

il primo gennaio 2014 e ha la durata di 39 mesi. Il WP7, *Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.

- EUROTRACS: (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis): coordinamento del WP2 (dissemination).
- HEPCOM: partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities*.
- JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA: l'Osservatorio Nazionale Alcol, (ONA) prende parte alla JA europea come WP leader e presentare in ambito europeo l'*Evaluation Plan* dell'intera JA. È stata avviata l'indagine pilota nazionale per la *survey* europea rivolta alla rilevazione di consumo di alcol e rischi correlati rilevati con metodologia standardizzata CAPI. Sono state realizzate due *survey*, è stata prodotta la revisione delle attuali linee guida nell'ambito dell'identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e dell'intervento breve. I risultati sono stati condivisi nell'*European Expert Meeting Low risk drinking guidelines and standard drink definitions* organizzato a Roma e nella sesta *European Conference on Alcohol* a Bruxelles *Low risk drinking guidelines. Science underpinnings and public health policy implications for alcohol related harm reduction* I report sono stati adottati formalmente dal *Management Group Meeting* della JA. L'attività internazionale è allineata ad attività nazionali di supporto al Progetto Europeo (ITA-RARHA) con un accordo CCM – Ministero della Salute).
- BISTAIRS *Project - Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*: nel 2014 nell'ambito del WP7 – *Guidelines* (ISS leader) è stata avviata la Delphy Survey nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria, Pronto Soccorso, Luoghi di Lavoro e Servizi Sociali. Tutti i risultati finora raggiunti sono disponibili sul sito web dedicato http://www.bistairs.eu/.
- ODHIN *Project – Optimizing delivery of health care interventions*: l'obiettivo del progetto è migliorare l'erogazione degli interventi sanitari attraverso una miglior comprensione delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana. I programmi di Identificazione Precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol ed Intervento Breve (IPIB) nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria sono stati analizzati come casi di studio per sviluppare uno strumento per la valutazione della loro attuazione nella pratica clinica. Tutti i risultati delle attività sono stati presentati nel corso del workshop conclusivo del progetto che si è svolto nell'ambito della 6th *European Alcohol Policy Conference* (Bruxelles, 27-28 novembre 2014) e sono disponibili sul sito https://sites.google.com/site/odhinproject/.
- ALICE RAP *Project – Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*: le attività del progetto sono rivolte a promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze ed i comportamenti di dipendenza. I risultati conseguiti e le pubblicazioni prodotte nel corso del 2014 sono disponibili sul sito web http://www.alicerap.eu/. Altre iniziative e protocolli di studio inerenti l'alcol sono stati rivolti a: disseminazione dei risultati della JA ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*); proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (*International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, www.inebria.net) di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle

strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol; verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* del WHO di Ginevra per il quale il WHO CC (ISS) ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale; contributo epidemiologico, di prevenzione, monitoraggio e confronto fra indicatori nazionali, europei ed internazionali (*WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report*).

- EUROCARE: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa: nell'ambito della *Joint Action* EPAAC (*European Parthership Against Cancer*) e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi tre studi EUROCARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in 30 paesi europei. Analizzati differenze geografiche e andamenti temporali 1995-2008 per: 1) principali tumori negli adulti; 2) tumori pediatrici; 3) tumori del sistema ematolinfopoietico.
- *AtheroTwin*: *join collaboration* tra Italia e Ungheria, nell'ambito dello studio (Finanziamento Ministero degli Esteri per) sono state valutate le componenti genetiche ed ambientali, variabili con l'età, di alcuni parametri associati a cambiamenti strutturali dell'aterosclerosi.
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*): nell'ambito del progetto europeo, il CNESPS collabora con i Dipartimenti di BCN e di AMPP all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee.
- ASHTIII (*Project on Multisectorial Preparadness and Health Security: Allerting Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III* (ASHTIII): partecipazione in qualità operative al progetto europeo, funded by the *Health Programme of the European Union.*
- "ECHENET": partecipazione al progetto *European Chemical Emergency Network to Protect Citizen against Health Threats*, finanziato dall'*Health Programme of the European Union.*

*Attività di sorveglianza - Registro Nazionale Gemelli e Banca Biologica*

Il CNESPS coordina sistemi di sorveglianza e Registri su diversi eventi molti dei quali sono stati inserito nella bozza di DPCM attuativo della Legge 221/2012.

- Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004, Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime: in ottemperanza dei compiti istituzionali: ha aggiornato costantemente le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; ha raccolto, analizzato e valutato i dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012; ha predisposto schede per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni; ha fornito risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- SEIEVA – Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta: raccolta dei casi di epatite virale acuta diagnosticati presso le ASL che aderiscono volontariamente alla sorveglianza (~ 76% delle ASL italiane). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. Sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in

cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

- Estrazione per la trasmissione dati alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), attraverso la piattaforma *ECDC/Tessy*.
- Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: attività di coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza.
- Sistemi di sorveglianza sindromica: coordinamento di sistemi basati sugli accessi ai Pronto Soccorso e degli immigrati nei Centri di Prima Accoglienza.
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR): per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la sanità pubblica, anche attraverso la partecipazione alla piattaforma sovranazionale GHSAG-EAR.
- Monitoraggio della copertura per la vaccinazione HPV: ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV.
- Sistema di sorveglianza nazionale sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: è stato coordinato e gestito per la raccolta dati del 2012-13, fornendo i dati per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
- Sorveglianza della mortalità materna: è stato implementato il progetto pilota in 6 Regioni italiane del Nord, Centro e Sud Italia.
- *International Obstetric Survey System* (INOSS): l'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) coordinato dal Regno Unito.
- Progetto PICCOLI+: si tratta della costruzione di una coorte nazionale di nati, circa 3000 arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale, di cui è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini.
- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*: è stata descritta la salute cardiovascolare degli italiani, la prevalenza e la descrizione del rischio cardiovascolare in coloro che sono affetti da malattia renale cronica, la stagionalità dei fattori di rischio cardiovascolare, la sottostima dei dati autoriportati di peso e altezza rispetto ai dati misurati, la salute cardiovascolare per livello di istruzione. È stata realizzata a Seriate (Bergamo) l'indagine sul campo per la valutazione del consumo di sale nella popolazione generale attraverso l'esame e la raccolta delle urine delle 24h su 200 persone di età 35-74 anni. I campioni biologici sono stati stoccati nella banca biologica CNESPS.
- Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino: è stata coordinata e gestita la sperimentazione del sistema dal concepimento ai due anni di vita, basato su l'esperienza di Genitori Più.
- Sorveglianze su stili vita e determinanti di malattie croniche in diverse età: nei primi mesi dell'anno è stato avviato il processo di integrazione delle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento formalizzato con il passaggio di quattro membri del Gruppo Tecnico (GT) Passi d'Argento (PdA) nel GT PASSI, che coordina le sorveglianze. Per la comunicazione dei risultati da parte delle Regioni è stato rilasciato il Kit per le analisi regionali. Sulla scia del processo di integrazione delle due sorveglianze, sono state

ridisegnate le pagine di epicentro relative a Passi d'Argento disponibili all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/default.asp. I dati raccolti sono stati oggetti di diversi approfondimenti su aspetti specifici della salute e della prevenzione.

- È stata avviata e completata nell'ambito del Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE" la diffusione dei risultati della terza raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale; è stata messa a punto la preparazione di materiali per la quarta raccolta; partecipazione italiana al progetto *Childhood Obesity Surveillance Initiative* della *WHO*/Regione Europea.
- Alcol-MIA-PNAS: le attività di monitoraggio alcol svolte formalmente dall'Osservatorio Nazionale Alcol sono state acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (Monitoraggio dell'impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni" le cui attività sono state completate nei primi mesi del 2014 al fine di valutare gli attuali sistemi di monitoraggio e di reporting epidemiologico e definire uno standard nazionale e regionale che consentisse una valutazione e comparazione europea e internazionale attraverso indicatori, metodologie e operazionalizzazioni di un core set di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali utili a identificare i bisogni futuri, valutare nuove politiche da adottare e offrire la possibilità di raggiungere mediante interventi di prevenzione, formazione e comunicazione, equità di accesso ad identificazione e interventi specifici per la tutela della salute e per un adeguata assistenza sanitaria. È stata creata una pagina web http://www.epicentro.iss.it/alcol/dati.asp e le analisi preliminare delle attività specifiche del progetto sono state pubblicate ed inviate al Ministro della Salute, per essere integrate nella Relazione annuale al Parlamento (Legge 125/2001).
- Elementare ma non troppo: sono proseguite ancora nel 2014 attività di valutazione e di disseminazione del progetto (Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri).
- Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI), delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB), delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAF), degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV), delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD): basato sui dati raccolti dai Centri Antiveleni (CAV) delle segnalazioni registrate nel periodo 2011, completamento del controllo di qualità dei dati relativi ai casi esposti nel 2012 e avvio delle attività di analisi, revisione e controllo di qualità dei casi di esposizione pericolosa a farmaci e/o non-farmaci verificatisi nel 2013. Le attività sono svolte in riferimento al Regolamento EU 528/2012, alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo n. 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014, alla Direttiva 2010/84/EU: alla Legge n. 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007.
- Sorveglianza Nazionale delle intossicazioni da detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi): controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano nel 2010-2014. Problematica emergente a livello nazionale ed internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici (U.O. incidenti da agenti chimici, fasc. 3M61); studio per la valutazione di impatto di interventi per la prevenzione degli incidenti causati da esposizioni a

detergenti in eco-dosi rilevati nel corso della sorveglianza SNID-EcoDosi, tramite l'analisi dell'andamento temporale di misure di occorrenza e stime di rischio relativo prima e dopo l'implementazione di detti interventi (in corso di svolgimento).

- Sorveglianza nazionale delle intossicazioni da liquidi per sigarette elettroniche (SNID-ESig): acquisizione, controllo di qualità, classificazione e analisi dei casi rilevati dal CAV di Milano a seguito di esposizione a liquidi per sigarette elettroniche verificatesi nel 2013, acquisizione e revisione dei dati rilevati nel 2014. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici.
- Studio per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione delle esposizioni a metil-ergometrina maleato nei primi mesi di vita: è stato concluso lo studio per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente.
- Registro Italiano per la Fibrosi Cistica: svolto in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare e i Centri di riferimento regionali per la fibrosi cistica.
- Registro Italiano ArtroProtesi: istituito in attuazione del DM 221, raccoglie dati su anca, ginocchio e spalla. Ha implementato procedure per l'identificazione e la caratterizzazione del dispositivo medico e la valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all'organizzazione del registro delle protesi mammarie. È stato prodotto un volume con i primi risultati.
- Sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: svolto in collaborazione con il Ministero della salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, etc); medicinali omeopatici.
- Sorveglianza *post-marketing* dei vaccini: analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini: in collaborazione con l'AIFA.
- Registro Nazionale Gemelli (RNG): la popolazione gemellare afferente al RNG (26mila gemelli) è una "popolazione sentinella" ideale . Attualmente coppie di gemelli vengono arruolate per specifici studi etiologici e con campagne di arruolamento volontario. Ai gemelli arruolati viene anche richiesto di donare un campione di saliva che alimenta la banca biologica del CNESPS con lo slogan "Metti in banca il tuo DNA". Il RNG da strumento di ricerca potrebbe diventare un osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale: potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati autoriferiti, rilevati direttamente in *examination surveys* e provenienti da fonti sanitarie correnti.
- Banca Biologica: avviata nel 2005, con risorse proprie, raccoglie e crioconserva da allora i campioni biologici raccolti in occasione di grandi studi epidemiologici longitudinali e trasversali condotti nell'ambito del Progetto Cuore (Matiss, Monica-Latina, Oec 1998-2002 e Oec/Hes 2008-2012, Fine); studi sugli anziani (Iprea e registro demenze); studi di genetica ed epigenetica (Registro Gemelli); studi di valutazione immunitaria verso malattie prevedibili con vaccino (Esen); studi di sorveglianza sui nuovi nati e loro madri (Piccoli+). La banca fa parte dello Hub Italiano delle biobanche

di popolazione, progetto del CCM del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-*Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure* e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche e del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica. Al 2014 la biobanca contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità.

- Produzione di documenti *Evidence based medicine* sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG):
- *Consensus conference* "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". La consensus conference è stata celebrata presso l'ISS nei giorni 11-13 giugno 2014 e il testo definitivo è stato successivamente pubblicata sui Quaderni di Medicina de "Il Sole 24 ore".
- Pianificazione di un accordi di collaborazione con l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti ed il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) per l'elaborazione di documenti evidence-based su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
- Partecipazione al progetto del Ministero della Salute - Commissione per la Vigilanza ed il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti". L'elaborazione prevede un adattamento delle linee guida della *World Anti-Doping Agency* (WADA) alla realtà italiana e un aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili sul tema.

*Collaborazioni con altre strutture dell'ISS*

- Con il Centro Nazionale Malattie Rare:
  - nell'ambito della produzione di Linee Guida è stata realizzata la Consensus Conference sulla Medicina Narrativa.
  - è a regime l'attività del Registro per la Fibrosi Cistica.
  - studi sull'occorrenza delle malattie rare, basati su dati correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera.
- Con il Dipartimento del Farmaco:
  - è stata avviata l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti".
  - "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti.
- Con Dipartimento Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate (MIPI):
  - si collabora strettamente con i diversi reparti del Dipartimento per attività di sorveglianza speciale di diverse patologie rilevanti.
- Con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze:
  - è stata condotta in collaborazione Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito un'indagine on line sul livello di conoscenza dell'importanza della riduzione del sale e per l'utilizzo del sale iodato.
  - per il progetto europeo HEALS (Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys)
  - si è collaborato alla redazione della proposta di ricerca europea sull'autismo

- collaborazione in tema di diabete e malattie croniche

– Con il Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria:
- per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dipartimento TESA).
- per il proseguimento dello studio SENTIERI, sulla mortalità, ospedalizzazione e laddove presenti i dati, di incidenza oncologica, nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN).
- per lo studio delle patologie asbesto-correlate e dell'impatto sulla salute dell'esposizione a fluoro-edenite.
- sulla situazione dell'area del Poligono di tiro Salto di Quirra.
- sulla valutazione degli studi sull'effetto sulla salute della Centrale di Vado Ligure.
- sui profili di salute in aree a forte pressione ambientale come quella di Taranto e Statte.
- sulla descrizione dello stato di salute e supporto a maggiore offerta di prevenzione e assistenza nella cosiddetta Terra dei Fuochi in Campania.
- partecipazione come Unità Operativa al Progetto "Comunicazione del rischio in tema di analisi del rischio delle acque potabili".
- indagine sul contributo del background genetico e di specifici fattori ambientali nei meccanismi di danno e di riparazione del DNA.
- collaborazione all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto *Heals*.

– Con il Dipartimento Tecnologia e Salute:
- per la produzione della relazione sullo stato di salute della popolazione nei comuni sedi di impianti nucleari.
- per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dipartimento AMPP).

– Con il Dipartimento per la Salute Veterinaria e Sicurezza Alimentare
- per le indagini relative a epidemie di origine alimentare (HAV e frutti di bosco).

– Con il Servizio Prevenzione, Direzione Generale dell'ISS
- per la formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell'ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (Art.37 Dlgs 81/08).

– Con il Servizio di Attività Editoriali
- per la produzione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come supplemento al Notiziario ISS.

*Attività istituzionali condotte su incarico del Ministero della Salute*

– Consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità Sanitarie Locali e il Parlamento.

– Contributi a 49 argomenti della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-13.

– Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2013. Preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2013.

– Revisione dei sistemi di sorveglianza e registri presenti in Italia come lavoro istruttorio alla redazione di apposito DPCM previa Intesa Stato-Regioni. Partecipazione al coordinamento nazionale della revisione e pubblicazione dei risultati.

- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale malattie croniche.
- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale Demenze.
- Partecipazione al gruppo di lavoro sull'aggiornamento del sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria.
- Partecipazione al gruppo tecnico "Alcoldipendenza" Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l'attivazione del sistema SIND-Alcol.
- Contributi tecnico-scientifici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione.
- Supporto al Ministero della Salute e alle Regioni per la redazione e valutazione del Piano Nazionale di Prevenzione e dei relativi Piani Regionali di Prevenzione (PRP). All'inizio del 2014 il CNESPS ha contribuito alla parte metodologica per la preparazione del nuovo Piano (2014-2018) È stata condotta attività di formazione dei referenti regionali sull'approccio metodologico alla programmazione ed è stata attivata una comunità di pratica per la messa in comune di risorse e documenti.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione legge 194/78 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 Aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l'implementazione di qualità del percorso nascita mediante l'attuazione completa dei contenuti dell'accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 Dicembre 2010.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 Settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 4 Aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità".
- Partecipazione alla stesura della "Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (legge 194/78) – Dati Preliminari 2013 e Dati Definitivi 2012" presentata la Parlamento il 15 ottobre 2014.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro ISS sulla Terra dei Fuochi che ha curato tutte le attività che la Legge 6/2/2014, n.6 (cd "Terra dei Fuochi") per i 55 comuni campani della cd. Terra dei Fuochi nonché dei Comuni pugliesi di Taranto e Statte.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo Interregionale Sanità Pubblica e Screening e al tavolo del Coordinamento Interregionale della Prevenzione.
- Produzione di indicatori del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita per i LEA regionali.
- Produzione di stime di indicatori per il tavolo LEA su stili di vita e proporzione di popolazione per regione con comportamenti a rischio identificati come prioritari dal Piano Nazionale di Prevenzione.
- Predisposizione dei documenti istruttori per l'introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale su richiesta del Ministero della Salute e delle Regioni e PA.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta, in particolare per il 2014 sono da segnalare le indagini sull'epidemia da Epatite Virale A dovuta ad importazione di frutti di bosco

contaminati, focolai epidemici di legionellosi in strutture ricettive, epidemie di morbillo secondarie ad importazione da una nave da crociera e da una fiera canina.

- Referente per l'Italia presso il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) per numerose malattie infettive e per *l'Advisory Forum* e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a *The European Surveillance System* (TESSy).
- Produzione del report di Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute per la relazione annuale al Parlamento in attuazione della Legge 125/2001.
- Caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati negli Ospedali Psichiatrici Giudiziari: l'attività avviata nel 2012, per la realizzazione di un sistema di rilevazione web-based orientato clinicamente, ha fornito informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali della popolazione ricoverata negli OPG.
- Indagine Trasversale sui servizi socio-sanitari territoriali dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato "Osservatorio sulle demenze".
- Consulenza e contributi formali comunitari da parte dell'Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Rappresentante governativo di nomina da parte del Ministro della Salute nell'ambito del *Committee on National Alcohol Policy and Action* (CNAPA), istituita nel 2007 dalla Commissione Europea e composta da delegati nazionali nominati dagli Stati Membri. Nel 2014 sono stati assicurati i contributi nazionali ai Meeting tenuti a Lussemburgo e Bruxelles per la definizione dell'Action Plan sul bere dei giovani e su binge drinking oltre che del documento di scopo per la nuova Community Strategy on.

*Contributo ISS al SISTAN (SIstema STAtistico Nazionale)*

Date le competenze presenti in tutto il Centro, l'Ufficio di Statistica dell'ISS nel SISTAN è collocato nel CNESPS. Nel 2014 l'ISS è stato il secondo contributore al Programma Statistico Nazionale nel settore Sanità (dopo il Ministero della Salute) con 27 lavori statistici: la maggioranza dei lavori statistici proviene dal CNESPS .

In particolare nel 2014 sono state svolte le attività previste dalle normative:

- Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT; Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.
- Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN, il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese, che riguarda molteplici settori sociali ed economici: tale attività è stata come sempre svolta in primis all'interno dell'ISS con un'interlocuzione attiva con le varie strutture tecnico scientifiche che possono contribuire al PSN.
- Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN ed operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.

- Aggiornamento delle Banche Dati dell'UdS, riguardanti la Mortalità e le Ospedalizzazioni (SDO) con i dati più recenti messi a disposizione rispettivamente dall'Istat (mortalità 2011) e Ministero della Salute (SDO 2012) con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia.
- Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli. Tra gli utenti abilitati che utilizzano tali dati da fonti routinarie in ISS, il 64% è personale del CNESPS.
- Produzione dei dati annuali conseguenti alle attività di monitoraggio alcol (MIA-PNAS) sono acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (ISS-00034 Monitoraggio dell'Impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni".

*Attività condotte in collaborazione con altri partner esterni*

A livello nazionale il Centro ha accordi formali di collaborazione con: Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM), ISTAT, Istituto Nazionale Tumori, Network di Evidence Based Prevention, AGENAS, Ministero della Salute. Partecipa come interlocutore continuo ai lavori del Coordinamento Interregionale per la Prevenzione e del Gruppo Sanità Pubblica e Screening.

In particolare nel 2014 si è lavorato in collaborazione con:

- Organizzazione Mondiale della Sanità:
  - l'Osservatorio Nazionale Alcol designato WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol (WHO-CC) fino al 2017 fornisce consulenza e assistenza al WHO Regional Office for Europe per il Programma Alcol e Droga.
  - Alcohol Policy Network in Europe (APN) costituito nel 2004, nel 2014 sono stati presentati gli aggiornamenti annuali relativi alle politiche sull'alcol e nella ricerca;
  - Mortalità materna: focal point designato WHO per le stime di mortalità materna.
  - Obesità infantile : attività di Principal Investigator per l'Italia per la Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI del WHO Regional Office for Europe.
  - WHO Collaborating Center for Enviromental Health in contaminated sites, istituito presso il Dipartimento AMPP e con il WHO European Centre for Environment and Health (ECEH), Bonn.
- Ministero delle Politiche Agricole e Forestali e dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare:
  - Partecipazione al Consiglio tecnico-scientifico sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all'art. 5 decreto legislativo 14 agosto 2012 n. 150 e di cui allo stesso art. Gruppo 4 – Informazione e Formazione.
- AIFA:
  - Farmacovigilanza, valutazioni di dati clinici su dossier di registrazione europea e nazionale.
  - Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.
- Regione Lazio:
  - Supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza.
  - Elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio.

- Regione Calabria:
  - Master Universitario biennale in collaborazione tra Università di Roma Tor Vergata, CNESPS e Regione Calabria per la costituzione di una rete epidemiologica regionale (2013-2015).
- INMP Istituto Nazionale per la Promozione della salute delle popolazioni Migranti per il contrasto delle malattie della povertà:
  - elaborazione di documenti *evidence-based* su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
- AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT):
  - Diffusione attraverso il sito www.tumori.net dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD). Coordinamento scientifico e contributi specifici al rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione. Sviluppo di metodi e indicatori innovativi per la stima della proporzione di pazienti guariti.
  - Sviluppo di metodi per la stima di prevalenza per tumore per fase di malattia (stime PIAMOD), applicazione al tumore della mammella in Australia.
  - Sviluppo di un Sistema Informativo Europeo sul Cancro con partecipazione al Panel Europeo promosso dal *Joint Research Centre* (JRC) e rete Europea dei registri tumori (ENCR) su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione e organizzazione di un Meeting Internazionale.
  - In collaborazione con l'Istituto per la Ricerca sulla Popolazione e le Politiche Sociali del CNR, il National Cancer Institute è stata avviata l'attività di valutazione dei costi diretti correlati alla diagnosi e cura dei pazienti oncologici.
  - In collaborazione con AIRTUM vengono svolti studi sui tumori (mortalità, incidenza, ricoveri ospedalieri) nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN).
- IRCCS italiani:
  - Coordinamento programmi di ricerca e studio per la ricerca sull'epilessia.
  - Dalla Stroke Unit alla Neurologia d'Urgenza: verso un modello di integrazione tra alta specialità e sistema dell'emergenza.
    - Attività di ricerca della pratica clinica neurologica.
- Università:
  - Studi su tumori basati sull'analisi di fonti innovative, quali le cause multiple di morte (La Sapienza DipartimentoScienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomopatologiche).
  - Il monitoraggio dei linfomi (La Sapienza, Seconda Facoltà di Medicina e Psicologia Azienda Ospedale Sant'Andrea) collaborazione allo sviluppo di un protocollo di raccolta dati e relativa maschera di inserimento dati on-line per uno studio osservazionale prospettico multicentrico sui linfomi e le malattie linfo-proliferative croniche dei pazienti adulti nella regione Lazio.
- Policlinico di Milano (Casa di cura privata):
  - Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione. Conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi nel settore della neuroriabilitazione e di studi primari per la valutazione degli interventi neuro riabilitativi.
- Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri:
  - Nell'ambito degli studi in collaborazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS; è stato pubblicato il 3° Atlante delle malattie cardiovascolari.
- Federfarma:

- Accordo di collaborazione scientifica per la produzione di materiali di comunicazione per la promozione di una corretta alimentazione e dell'esercizio fisico, rivolti a utenti delle farmacie.

*Attività di divulgazione e comunicazione*

Nel 2014 risultano pubblicati 132 articoli su riviste straniere indicizzate.

- BEN: procede la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) come inserto del Notiziario dell'ISS. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico (CS) composto da 23 persone. Nel 2014 sono stati pubblicati 22 articoli scientifici.
- Bollettini e rapporti periodici: per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali: Influnet e FluNews (settimanale); Sistema di sorveglianza sindromica degli accessi ai PS (settimanale); West Nile News (settimanale); Morbillo & Rosolia News (mensile); malattie batteriche invasive (quadrimestrale); Rosolia congenita e in gravidanza News (semestrale); copertura vaccinale HPV (semestrale); legionellosi (annuale); Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (annuale)
- Epicentro: da 12 anni il CNESPS gestisce il portale web di epidemiologia applicata alla sanità pubblica per gli operatori sanitari, a cui accedono, da 12 anni, circa 10.000 utenti al giorno. In particolare Epicentro riporta i risultati in continuio di molte attività di sorveglianza coordinate dal CNESPS.
- Per PASSI sono stati pubblicati sulle pagine dedicate www.epicentro.iss.it/passi/:
  - 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute";
  - 3 schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi;
  - i risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti;
  - le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM);
  - le sintesi e i contenuti, corredati ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali.
- Campi Elettromagnetici: è proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF).
- Alcol: in attuazione della Legge 125/2001, l'ONA (Osservatorio Nazionale Alcol) ha realizzato e diffuso iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate quali il Convegno *Alcohol Prevention Day*, 9 aprile 2014.
- Il Centro Servizi documentazione Alcol (CSDA) ha curato il sito web dedicato all'alcol (www.epicentro.it/alcol) e la casella di posta dedicata (alcol@iss.it), oltre a supportare le attività di produzione, aggiornamento e disseminazione di materiale divulgativo rivolto alla popolazione generale e in particolare ai giovani e agli anziani. Il Gruppo Paritetico sull'alcol, composto da esponenti dell'ISS e del Ministero della Salute, ha organizzato nel semestre di presidenza italiana della EU due nuove iniziative dedicate ai giovani: *l'Alcohol Prevention Race* (la prima Run contro l'alcol) e il convegno "Alcol e giovani, famiglia e società. Le priorità della prevenzione integrata sanitaria e sociale tra

cultura del trattamento e razionalizzazione dei servizi" e predisposto una Campagna pubblicitaria contro l'alcol che prevede la diffusione televisiva e radiofonica di uno spot pubblicitario creato dagli studenti del Centro di Cinematografia Sperimentale di Roma.

- Numerosi sono stati gli incontri con i giovani nelle scuole medie, licei ed università. Gli incontri hanno avuto lo scopo di diffondere una corretta informazione sui rischi e sui danni causati dal bere e rientrano nelle Campagne 'Io non sbando' e 'Non perderti in un bicchierè (http://www.diregiovani.it/istituzioni/campagna-prevenzione-alcolismo/home-alcolismo/30035-alcol-iss-morti-giovani-uomini-anziani-.dg.)
- Cuore: nell'ambito del progetto MENO SALE +SALUTE sono state condivise con l'Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario. Inoltre è stato pubblicato il libretto "Basta poco per mantenersi in salute", Ed. Il Pensiero Scientifico, disponibile in formato sfogliabile sul sito www.cuore.iss.it.
- Sessualità: si è collaborato al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale. Un interesse particolare è stato rivolto all'abitudine al fumo dei ragazzi e alla proposta di metodi per la disassuefazione dal tabacco.
- Registro Nazionale Gemelli (RNG): in collaborazione con il Ministero della Salute, è stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dal RNG per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan del RNG sul social network Facebook.
- Siti web tematici:
  - sito http://www.guadagnaresalute.it Continuano le attività avviate nell'ambito del Progetto "Programma d'Informazione e Comunicazione a supporto degli obiettivi di Guadagnare Salute" (PinC) e la diffusione dei materiali di comunicazione realizzati nell'ambito del Progetto stesso. Procede la collaborazione con i sistemi di sorveglianza di popolazione per le attività di comunicazione dei dati per target differenziati.
  - sito http://www.snlg-iss.it per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee Guida, sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dal SNLG, ma anche dalle varie articolazioni del Servizio Sanitario Nazionale e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/metodo);
  - sito http://www.iss.it/seieva/ dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA;
  - sito http://bpac.iss.it dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
  - sito http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/ dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;
  - sito http://www.outcomeresearch.it/ a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari;
  - sito http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI;

- sito http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT;
- sito http://www.outcomeresearch.it/OPTION/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION;
- sito www.iss.it/rpma per l'aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito, per l'implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri di procreazione assistita;
- sito dell'Ufficio di Statistica http:/www.iss.it/statistica, che presenta con aggiornamento continuo sia le attività svolte nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale sia di testi e dati esposti in modo divulgativo, riguardanti fenomeni rilevanti attinenti alla salute (quali la mortalità, l'ospedalizzazione, il quadro demografico); dal sito è consultabile al pubblico la Banca Dati della Mortalità in Italia, una delle più visitate dell'ISS.
- sito www.cuore.iss.it per l'aggiornamento e la raccolta dei dati sul progetto Cuore; nell'ambito del progetto MENO SALE +SALUTE sono state condivise con l'Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario. Inoltre è stato pubblicato il libretto "Basta poco per mantenersi in salute" ed. Il pensiero scientifico, disponibile in formato sfogliabile sul sito.

– È stata creata una sezione sul sito web www.genitoripiù.it relativa al progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù".

– Continuo aggiornamento del sito www.okkioallasalute.ite completamento della pubblicazione dei report aziendali di OKkio alla SALUTE 2012.

– È stato creato il sito web http://www.iss.it/itoss/per promuovere la diffusione delle attività di sorveglianza ostetrica organizzate dall'ISS in collaborazione con le regioni e per promuovere la diffusione di pubblicazioni scientifiche sull'argomento della mortalità e grave morbosità materna.

*Attività di formazione*

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e di Enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica; dell'etica nella ricerca scientifica e degli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking; svolge un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori del Servizio Sanitario Nazionale, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca.

Inoltre il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento a livello nazionale e sede di addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (The European Programme for Intervention Epidemiology Training - EPIET).

Nel corso dell'anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti corsi per gli operatori sanitari:

– "Epidemiologia di base: principi e metodi", ISS 17-21 marzo;

– "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai *clinical trials* agli studi osservazionali", ISS 5-8 maggio;

– "Le linee guida nell'epidemiologia clinica", ISS 1-5 dicembre;

– "Epidemiologia clinica delle demenze", ISS 13-17 ottobre;

– "XXIII corso Introduttivo di Farmacoepidemiologia", ISS 7-11 novembre;

- "VIII corso Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale", ISS 5-7 maggio;
- "IX corso Strumenti e metodi per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche", ISS 30 giugno- 2 luglio;
- "Uso delle fonti di dati sanitari correnti per finalità epidemiologiche", ISS 20-23 ottobre.
- Sono state realizzate repliche del "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino. Gli obiettivi del corso sono stati quelli di informare e formare il personale medico, oncologi, medici della riproduzione, psicologi ad offrire un corretto counselling sull'argomento; sensibilizzare i medici sulla necessità che le pazienti siano informate tempestivamente della possibilità di accedere ai trattamenti disponibili; diffondere una corretta informazione in merito al supporto psicologico adeguato, e creare un sistema di "RETE" per coordinare l'azione degli oncologi degli esperti di PMA e degli psicologi per offrire una cura globale ed efficiente.
- Per il Progetto EUROMED, rete dei registri tumori nell'Europa Mediterranea, è stato organizzato un corso residenziale rivolto ai registri tumori dei paesi del Mediterraneo su metodi e software per l'analisi epidemiologica dei dati di popolazione, ISS 11-13 marzo;
- Sono state effettuate docenze in corsi di formazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e applicazione della carta del rischio, registri di popolazione, associazione tra obesità e rischio cardiovascolare, epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall'ISS, Regioni, ASL, Università e ECDC.
- FAD: corso di Formazione a Distanza sull'emorragia del post partum, corso di formazione a distanza sulla promozione dell'allattamento rivolto a tutti i professionisti e ad altre figure di sostegno; corso di formazione a distanza "Scenari di cronicità" per la promozione di una cultura diffusa sui modelli integrati di gestione delle patologie croniche.

*Nel corso dell'anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti convegni e seminari:*

- Convegno Nazionale con più di 700 iscritti: III Manifestazione Nazionale del Programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi ed interventi di promozione della salute, tra intrasettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto 22-23 ottobre.
- V Conferenza ProFEA per il personale sanitario che ha partecipato alle varie edizioni del Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata, organizzato dal CNESPS.
- VIII Convegno "Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza" 7 novembre.
- Convegno IGEA: dal progetto al sistema "L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche", ISS 25 marzo.
- Convegno "I nuovi farmaci per HCV: frequenza della patologia, evidenze di efficacia e sicurezza, strategie di gestione", ISS 10 luglio.
- Seminario "Il contributo dell'ISS alla Statistica Pubblica del nostro Paese" ISS 23 ottobre, in occasione della Giornata Italiana della Statistica, in cui si sono evidenziate le

positive e trasversali interazioni dell'Ufficio di Statistica sia con le varie strutture dell'ISS che con l'ISTAT.

- XXIII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia", ISS 9 dicembre.
- Convegno Alcohol Prevention Day – XIII edizione, ISS 9 aprile.
- Workshop "Il sistema nazionale delle linee guida – ISS: esperienze del passato e prospettive future" 6 marzo.
- Workshop "L'impatto della cefalea cronica per la sanità pubblica" 31 marzo.
- Workshop "Il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018" ISS 26-27 marzo.
- Workshop Valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI" ISS 24-25 settembre.
- Workshop "I framework di public health awareness in cui le sorveglianze si inseriscono" ISS 17-18 dicembre.
- Sono state realizzate quattro giornate di formazione per i referenti aziendali in Basilicata, Veneto, Puglia e Lombardia per l'avvio della IV raccolta dati di OKkio alla SALUTE; inoltre è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online a tutti gli operatori che lavorano alla sorveglianza.
- Sono state realizzate attività di formazione per la valutazione dello stato di salute nel Servizio Medicina Preventiva di Comunità della ASL di Bergamo.
- È stata realizzata presso l'ISS una giornata di formazione per i Referenti delle Unità Operative partecipanti al progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù" per l'avvio della raccolta dati ed è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online per tutti gli operatori che sono coinvolti nel progetto
- Nell'ambito del Progetto "Costituzione e sperimentazione di una rete epidemiologica regionale, basata sulle Unità Operative di Epidemiologia Aziendali, per la sorveglianza della salute della popolazione e la realizzazione degli interventi di prevenzione e il monitoraggio dei risultati" finanziato dalla Regione Calabria, Dipartimento Tutela Salute e Politiche Sanitarie.Tra marzo e settembre 2014 si sono tenuti i 4 corsi residenziali e la formazione sul campo previsti dal cronoprogramma.
- È stato realizzato il Piano di formazione 2014 per l'aggiornamento del personale sanitario e amministrativo sugli obiettivi strategici della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute (svolti 4 corsi in presenza).
- Procede l'attività di formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell'ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (Art.37 Dlgs 81/08) su richiesta del Servizio Prevenzione della Direzione Generale dell'ISS, sono stati svolti 10 corsi.
- Nell'ambito dell'attività di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio sono stati condotti incontri di formazione in presenza, presso l'ISS, e azioni formative locali.

# Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la Valutazione e il Controllo analitico dei Farmaci Immunobiologici, inclusi i Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali e effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei pool di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale e europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato il *batch release* ma anche altri prodotti presenti sul mercato italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti papilloma, anti rotavirus, antipolio inattivato e altri vaccini di natura batterica. Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Inoltre, gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL Network), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché *tests di proficiency* e Controlli di Qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici, (quali Sieri, Vaccini, Allergeni, Immunoglobuline e Anticorpi Monoclonali, Medicinali Biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il Reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche

Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Ad esempio, l'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha continuato l'attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini antiepatite ha continuato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il Reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione in vitro del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti *indoor* sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

I controlli analitici dei prodotti Immunobiologici e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero).

Sono stati formulati/emessi circa 200 Pareri richiesti dall'AIFA come attività di valutazione di dossier di prodotti immunobiologici relativi a procedure di registrazione nazionali, di mutuo riconoscimento e centralizzate e di *scientific advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *Voulontary Harmonized Procedure* sempre per la valutazione della parte di qualità nell'ambito delle sperimentazioni di fase III. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB, insieme agli esperti del Dipartimento di EOMM, diversi pareri insieme ad esperti per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del D.M. 12 aprile 2012.

Sono stati effettuati 860 controlli come servizi dell'ISS a terzi (ditte produttrici) nell'ambito del *Batch Release* di lotti di emoderivati, plasma pool e vaccini batterici e virali.

Sono state effettuate circa 55 analisi di laboratorio su campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza *Post-Marketing* Nazionale).

Nel corso del 2014 agli esperti del CRIVIB è stato chiesto di effettuare ulteriori controlli analitici per farmacovigilanza (es Fluad, Meningitec) richiesti dall'AIFA e con il coinvolgimento della Magistratura. Sono state eseguite 107 ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti con l'EDQM di valutazione di *Biological Study Program* per emoderivati, vaccini e allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la *performance* dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Si è concluso nel corso del 2014 l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di *Twinning* del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, che prevedeva il trasferimento di 41 metodi dal Laboratorio del CRIVIB, nonché (solo per cinque metodi) dal Laboratorio della Bulgaria.

Importante è stata la partecipazione dei nostri esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Gli esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta del WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il *training* su metodiche per il controllo dei caccini anti-difterite.

# Centro Nazionale Malattie Rare

Il CNMR viene istituito mediante GU n. 157 del 7/7/2008.
La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici

  Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

  Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Deseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione

  Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR).
- Reparto Farmaci orfani

  Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare.

  Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

## Resoconto attività 2014

*Reparto Test genetici*

Controllo esterno di Qualità dei test genetici (CEQ)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Collaborazione con European Molecular Quality Assessment (EMQN).

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

Il Direttore del CNMR è membro del Management Board.

*Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

*Attività di ricerca*

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

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

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

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

*Registro Italiano Fibrosi Cistica*

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

*Attività istituzionale*

Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.

*Attività di tipo normativo*

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

Attività di formazione

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

Congressi/Workshop/Board meeting

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

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

*Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione*

*Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite*

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

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

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

*Prevenzione secondaria di malattie rare*

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

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

*Linee guida*

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

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

*Registro Nazionale Malattie Rare*

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

*RD-Connect e Registri*

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

Tra i diversi obiettivi raggiunti nel 2014:

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

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

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

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

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

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

*Formazione*

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

*Informazione*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Reparto dei Farmaci orfani*

*Ricerca Sperimentale*

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

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

*Attività Istituzionali*

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

# Centro Nazionale Sostanze chimiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Resoconto attività 2014

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

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

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

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

*Nanomateriali*

A livello europeo, gli esperti designati del CSC sono stati impegnati su aspetti chiave dei nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al *Competent Authorities for REACH and CLP* (CARACAL), nello specifico sottogruppo *SubGroup on nanomaterials* (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al Working Group on Nanomaterials dell'ECHA (ECHA_NMWG). Allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, è stata assicuratala la partecipazione agli *Steering Groups* (SGs) 5/6 *Risk Assessment and Regulatory Programmes* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (OECD WPMN). Una proficua collaborazione con altre unità dell'ISS nell'ambito del progetto FP7 "NANoREG, *A common Europeanapproach to the regulatorytesting of nanomaterials* (H2020) e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione. Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto "NMP27-CSA ProSafe" che sarà svolto nel biennio 2015-1016.

*REACH-IT- RIPE*

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

*Help Desk CLP*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

informazioni relative ai metodi di prova per la ricerca delle sostanze in restrizione ma applicati su altre matrici per il Piano nazionale di controllo.

*Attività di ricerca*

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, progetto CCM sono state focalizzate verso:

- studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;
- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all'uso improprio del prodotto;
- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli IPA negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione; in particolare lo studio parte da campioni di olio diluente e di pneumatico prodotto con lo stesso olio;
- sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;
- le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- Nell'ambito del progetto CCM su "Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri" le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell'ambito dell'obiettivo generale l'ISS contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

*Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP*

Gli esperti del CSC effettuato sono stati coinvolti in attività di docenza in diversi Master e Corsi di formazione organizzati da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal

Ministero della Salute e sulla BPL per la certificazione dei centri di saggio. Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

*Normative e Linee guida*

- Sicurezza e CLP
- Il CSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del regolamento CLP. Sono state inoltre promosse iniziative di collaborazione con altri enti coinvolti nella gestione e applicazione di normative correlate (luoghi di lavoro, rifiuti, Seveso...)
- Biocidi e Prodotti fitosanitari
- Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti la Sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del *Guidance document on* TE dell'ECHA e alla revisione delle linea guida OECD (settore: phisical-chemical properties/analytical methods), partecipato ad un *workshop on children exposure to chemicals*.

*Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento*

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo Nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025. In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel febbraio 2014 un Convegno sui rischi connessi alla sigaretta elettronica. Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

*Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP*

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) istituita presso il Ministero della Salute (D.L.vo n. 50 del 02.03.2007). Sono state svolte n. 10 verifiche (ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

*Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di n. 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazione direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con

generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate n. 580 nuove ditte e fornite n. 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

*Certificazione CE 0373 per dispositivi medici*

Attività di valutazione per n. 46 fascicoli tecnici (2014) ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii e n. 45 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e ss.mm.ii.

# Centro Nazionale Sangue

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;

- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;
- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia e efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

## Resoconto attività 2014

Il 19 maggio 2014 si è svolto presso la prestigiosa sede del Palazzo delle Nazioni Unite a Ginevra, il Side Event su *"Self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non remunerated donation"* a cui hanno partecipato autorevoli esponenti di Istituzioni politiche e scientifiche del settore a livello mondiale.

L'evento, realizzato in contemporanea alla 67° Assemblea Mondiale della Sanità, è stato organizzato dal CNS in collaborazione con la Rappresentanza Permanente d'Italia presso la WHO, il Dipartimento *Blood and Transfusion Safety* della WHO, nonché i Rappresentati di Commissione Europea, Consiglio d'Europa, *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Giappone, Emirati Arabi Uniti e Tunisia. L'obiettivo della giornata è stato di presentare e dare seguito ai risultati del Forum mondiale tenutosi a Roma in Ottobre 2013, con particolare riferimento alla *Rome Declaration*, documento che esprime l'impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l'accesso alla risorsa sangue nonché la salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi e la sostenibilità dei sistemi trasfusionali nel mondo.

Nel corso dell'incontro è stato presentato un focus sul valore strategico dell'autosufficienza basata sulla donazione di sangue ed emocomponenti volontaria e non remunerata. Tutti i relatori intervenuti hanno illustrato le situazioni e le prospettive dei rispettivi Paesi ed Organizzazioni. È seguita una discussione in cui sono state approfondite le sfide e gli ostacoli nel perseguimento dell'autosufficienza nonché le strategie e le future azioni da intraprendere sinergicamente al fine di concretizzare gli impegni presi nell'ottobre 2013 a Roma.

Questo incontro ha rappresentato un'opportunità di rilievo strategico per un proficuo scambio di conoscenze e per la definizione delle migliori pratiche di integrazione delle attività di promozione delle donazioni volontarie non retribuite. È stato occasione importante inoltre

per riflettere sull'utilizzo clinico ottimale del sangue, aspetto attuale e decisivo anche ai fini del perseguimento dell'autosufficienza.

*Settore qualità e sistemi ispettivi*

Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sanciti dall'accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell'ACSR sopra citato, attraverso la specifica SURVEY "Stato dell'arte del percorso di qualificazione dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta a gestione associativa". La ricognizione, a cadenza mensile, è stata condotta in collaborazione con le SRC. I risultati sono stati periodicamente analizzati e discussi con le regioni, con particolare riferimento alla data del 31 dicembre 2014, termine previsto dalla normativa come ultimo per il completamento delle procedure di accreditamento delle strutture trasfusionali (Legge 26 febbraio 2011 e Decreto Ministeriale 12 aprile 2012, recante "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale").

Nel corso del 2014, in riferimento a quanto previsto dall'ACSR del 16.12.2010 e dal DM del 26 maggio 2011, il CNS ha organizzato sei edizioni dell'"Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei Valutatori Nazionali del Sistema Trasfusionale Italiano (VSTI)" inseriti nell'Elenco nazionale di cui al Decreto del Direttore del CNS del 22 ottobre 2013. I suddetti eventi sono stati realizzati a Roma (4), a Milano (1) e a Caltanissetta (1). La verifica finale delle competenze è stata effettuata, come previsto, dal CNS e dal Ministero della Salute.

Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta della SRC della Regione Lazio, un Corso per nuovi VSTI, finalizzato ad incrementare il numero dei valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del succitato ACSR, in alcune Regioni (Lazio, Campania, Veneto, Toscana, Calabria, Emilia Romagna, Abruzzo, Puglia e Sardegna). Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto a Roma a cavallo tra settembre e ottobre.

Nel mese di ottobre, su richiesta dell'AIFA, il CNS ha organizzato il corso "Blood Establishments: organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio", realizzato con l'obiettivo di fornire ai partecipanti (ispettori AIFA) gli elementi conoscitivi di base per l'effettuazione di ispezioni nei *Blood Establishments* (BEs) in merito alla organizzazione e ai processi di tali strutture. Il corso, della durata complessiva di 3 giorni, si è svolto a Roma presso la sede dell'AIFA.

Nel corso del 2014, il CNS ha svolto una serie di attività, di seguito descritte, finalizzate a supportare le Strutture Trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea (nell'ambito della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali) e recepiti dall'ACSR del 16 dicembre 2010, in tema di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

Nel mese di febbraio del 2014, il CNS ha pubblicato un importante ed articolato documento, la "Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti", redatto nel corso del 2013 con il coinvolgimento di tutte le parti interessate. Le indicazioni metodologiche della Guida, corredate da esempi e format, hanno costituito un importante riferimento per i ST e le UdR nella pianificazione delle attività inerenti a questo tema poco conosciuto ed applicato nell'ambito della medicina trasfusionale italiana.

Nel secondo semestre del 2014, inoltre, il CNS ha avviato una collaborazione con la SRC del Friuli Venezia Giulia per l'implementazione del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte della applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla 'procedura di congelamento del plasma convalidata' presso le strutture trasfusionali. Supporto ai processi di convalida nelle Regioni italiane". L'obiettivo di questo progetto è duplice: pervenire alla omogenea e completa ricognizione a livello nazionale del grado di effettiva applicazione delle prescrizioni relative alla convalida dei processi dei ST, con particolare riferimento alla procedura di congelamento del plasma destinato alla trasfusione e alla produzione di farmaci emoderivati e fornire un supporto alle Regioni italiane per la definizione e l'applicazione di un approccio metodologico condiviso all'effettuazione di studi convalida.

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010, i sistemi gestionali informatizzati impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2014, il CNS ha organizzato incontri con alcune ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l'allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema.

Nel 2014 il CNS ha avviato i lavori per la revisione ed aggiornamento dell'ACSR del 20 marzo 2008 (Rep atti 115/CSR), ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera b, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, PA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. È stato istituito un apposito gruppo di lavoro, composto da rappresentanti delle SRC e delle Associazioni, che sotto il coordinamento del CNS si è incontrato più volte per condividere la revisione dello schema tipo di convenzione.

Nell'ultimo anno la gran parte delle Regioni/PA, in applicazione ai contenuti dell'ACSR del 16 dicembre 2010, ha realizzato i previsti percorsi ispettivi sulle strutture trasfusionali dei rispettivi territori. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale. In questa attività di supporto, richiesta in particolare dalle Regioni Calabria e Lazio, il valutatore CNS ha svolto, in generale, il ruolo di team leader. Per ciascuna visita, sono stati redatti report di verifica recanti le non conformità emerse, classificate, nel rispetto delle procedure regionali, in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. Gli elaborati hanno fornito alle strutture lo strumento di orientamento per la pianificazione degli adeguamenti sulla base della gravità delle deviazioni riscontrate.

Il CNS è stato coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle regioni. Le visite hanno riguardato le regioni Toscana e Calabria e sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'articolo 5 del DL.vo 261/2007. Alcune visite di verifica associate a misure di controllo hanno riguardato segnalazioni di pool di plasma per frazionamento industriale rilevati positivi ai marcatori infettivi da parte della Azienda di frazionamento.

In relazione all'emergere di ripetuti casi di conferimento di unità di plasma contaminate alla lavorazione industriale, il CNS ha costituito il "Gruppo di lavoro plasma pool HCV-RNA positivi". Il settore è intervenuto nei lavori attraverso visite di verifica in loco e con l'analisi della documentazione del caso, resa progressivamente disponibile dalla Regione coinvolta. Sono stati inoltre elaborati, quali supporti metodologici di approfondimento, "un'analisi teorico-sistematica delle possibili cause che hanno generato la positività dei lotti di plasma pool in esame (diagramma di *Ishikawa*)" e un elenco di punti particolarmente critici del processo in causa, in ordine al quale predisporre un chiarimento prioritario.

Nell'ambito del progetto *Emoqual* "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti" il CNS ha realizzato una Community web-based, dedicata ai 160 valutatori del sistema trasfusionale italiano, iscritti nell'elenco nazionale (ultimo aggiornamento con Decreto Direttore CNS Prot. n. 1909 del 15.10.2014). Operativa su piattaforma NSIS del Ministero della Salute, la community consente aree di discussione e aree per la consultazione di materiale didattico e normativo (regionale, nazionale, europeo).

Nel corso dell'anno 2014, gli ambienti sono stati aggiornati all'evoluzione dei lavori, con la produzione di nuove revisioni della "Guida utente per l'utilizzo della Community VSTI" e del "Manuale utente per la piattaforma Motus". La Community inoltre ha supportato l'impostazione, l'avvio e la conclusione di tutti gli eventi di aggiornamento e di verifica del mantenimento delle competenze dei VSTI di cui sopra ed è stata utilizzata anche per la distribuzione del materiale didattico.

Come dimostra la reportistica, la frequentazione della piattaforma è sostenuta e in progressivo aumento, in relazione allo sviluppo delle attività ispettive regionali e delle attività formative organizzate dal CNS. Le discussioni si concentrano prevalentemente sulla ricerca di consenso interpretativo riguardo requisiti critici o innovativi. Il CNS interviene nell'aggiornamento dei contenuti e nella moderazione dei confronti, sulla base dei riferimenti tecnico – scientifici – normativi del caso.

Il CNS ha, peraltro, utilizzato lo stesso metodo per rispondere alle varie richieste, pervenute da SRC, professionisti, Associazioni di volontariato, riguardo all'impatto applicativo dei contenuti dell'ACSR 16.12.2010. La Community fornisce al CNS anche un feedback sul monitoraggio delle competenze dei VSTI e sull'andamento delle visite di verifica regionali. Al riguardo, nel mese di febbraio, si è aggiunto un questionario conoscitivo ad hoc distribuito a tutti i valutatori, con richiesta di mettere a disposizione un rapporto di visita di verifica effettuato dai valutatori.

Lo sviluppo del progetto REQST "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex artt. 19 e 20 Legge n. 219 del 21 ottobre 2005)", nel corso dell'anno ha richiesto alcuni interventi di supporto. Le attività hanno previsto un approfondimento sull'interpretazione dei requisiti di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010 e sull'inquadramento della dotazione tecnologica censita dalle strutture trasfusionali. Successivamente è stata effettuata una valutazione della criticità dei requisiti e della strumentazione ai fini della conformità dei processi. Infine, in preparazione dei lavori conclusivi, è stata fornita collaborazione per la visione finale dei dati di sintesi regionali, presentati a Roma il 10 dicembre 2014.

Nel corso dell'anno, sono proseguite le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS sulla base della norma UNI EN ISO 9001. In particolare, è stata

effettuata una mappatura dei prodotti/servizi erogati dal CNS, come base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, e sono state formalizzate alcune procedure e documenti derivati.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o e-learning, a numerose iniziative di formazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, da Aziende Sanitarie, Società scientifica e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

*Settore coordinamento Italian Cord Blood Network*

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e on site. In modalità audio conferenza è stato trattato il tema della definizione di Linee Guida per la gestione della donazione di sangue del cordone ombelicale a scopo dedicato. Le indicazioni proposte da un apposito gruppo di lavoro sono state condivise dalla rete in occasione della riunione tecnica annuale, che si è svolta nel mese di giugno a Firenze. Tali indicazioni sono state successivamente condivise con la Commissione nazionale per la valutazione delle richieste di conservazione del sangue cordonale al di fuori delle indicazioni consentite dalle norme (Commissione Dedico), che le ha accolte e ritenute congrue. La decisione più rilevante è stata quella di considerare "consanguineo" solo i fratelli/sorelle del nascituro e non i genitori come precedentemente stabilito. L'esclusione dei genitori come potenziali utilizzatori delle unità cordonali a scopo terapeutico è da ricondurre alla revisione della letteratura e alla rivalutazione delle richieste di conservazione dedicata introdotte in DEDICO dall'inizio della sua istituzione. Nessuna unità raccolta con queste finalità è stata mai utilizzata ai fini di trapianto. Da questo è scaturito l'immediato aggiornamento del protocollo operativo di accesso alla piattaforma web DEDICO, con l'esclusione dei genitori come destinatari della conservazione a scopo dedicato.

Il CNS e il CNT hanno coordinato incontri periodici della Commissione Dedico, che hanno condotto, attraverso la revisione sistematica delle richieste di conservazione del sangue cordonale a scopo dedicato e della letteratura in materia, alla decisione di aggiornare la lista GITMO delle indicazioni cliniche appropriate, allegata al Decreto del 18 novembre 2009, con l'inserimento di un nuovo paragrafo denominato "Patologie ad aumentato rischio di neoplasie", comprendente: Sindrome di Down, Neurofibromatosi di Tipo I, Immunodeficienze acquisite. Tale proposta è stata sottoposta al parere del CSS, su indicazioni del Ministero della Salute e, ottenuto il parere favorevole, è stata successivamente ratificata dal Ministero della Salute con apposito decreto, "Modificazioni all'allegato 1 del decreto ministeriale 18 novembre 2009" del 22 aprile 2014, ratificato in data 20 maggio 2014.

Come condiviso e programmato nella riunione tecnica dell'ottobre 2013, è stata completata la realizzazione della piattaforma web, con base all'interno di SISTRA, per la raccolta dei dati di attività della Rete ITCBN. È stato in particolare sviluppato il formato del rapporto annuale con formule di controllo per facilitare la verifica della congruenza dei dati raccolti dalle singole Banche su base trimestrale. Attraverso il rapporto annuale il CNS è in grado di elaborare il resoconto nazionale delle attività. Tutte le Banche hanno utilizzato la piattaforma nel corso del 2014 per la raccolta dei dati trimestrali.

Nell'ambito delle attività volte a standardizzare l'esecuzione dei test finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, ha avuto seguito il progetto di ricerca, coordinato con la Banca dell'Emilia-Romagna (ERCBB), per lo svolgimento di esercizi di verifica esterna di qualità dei test di valutazione della concentrazione di cellule CD34+ nell'unità cordonale al momento del rilascio. Sono stati effettuati due esercizi verifica esterna di qualità (VEQ), ai quali hanno partecipato tutte le banche della rete. I risultati dei controlli di qualità (CQ) al rilascio, effettuati su campione di sangue cordonale scongelato come da

protocollo definito, mostrano che la variabilità dei risultati analitici è influenzata dalla metodica di scongelamento: se si elimina questa variabile i dati hanno una minore variabilità e dispersione attorno alla media, fatta eccezione per la vitalità. Da questo è scaturita la necessità di definire una diluizione ottimale del campione post scongelamento e di range comuni di accettabilità dei CQ sullo scongelato. Si è pertanto proposto di ripetere un CQ con metodica di scongelamento comune in modo tale da confermare i risultati ottenuti, e di valutare anche la fattibilità di un invio di un doppio campione derivante dalla stessa unità cordonale da trattare con metodica comune e interna della banca, per confermare che le differenze nei risultati siano da attribuire veramente alle diverse metodiche di scongelamento (nell'esercizio precedente si erano confrontate due unità diverse).

Quattordici delle 19 banche della rete ITCBN hanno portato avanti il progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. Attraverso il continuo confronto sulle modalità operative di preparazione e sulle rese dei prodotti ottenuti in termini di concentrazione piastrinica, il gruppo di lavoro ha raggiunto il traguardo di standardizzare il prodotto in termini qualitativi e quantitativi. Le Banche hanno poi svolto la produzione fino ad ottenere quantitativi adeguati (più di 1000 unità di concentrato piastrinico per la preparazione di gel) per avviare e sostenere una sperimentazione clinica multicentrica nei pazienti con ulcere da piede diabetico, il cui svolgimento è previsto nel corso del 2015. Il processo di standardizzazione è stato anche condiviso con centri esteri (Spagna e Grecia) che parteciperanno al trial clinico.

Nell'ambito del progetto di analisi dei costi, è stata completata la raccolta dei dati dalle banche. I dati sono stati anche analizzati e le incongruenze/discrepanze risolte attraverso contatti con le singole Banche. È in fase di elaborazione il rapporto finale, volto a definire i costi standard per la complessiva gestione (dalla raccolta al rilascio) di una unità cordonale e per avviare le opportune valutazioni sulla sostenibilità della rete ITCB nell'attuale assetto organizzativo.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore ha fornito la sua collaborazione al CNT, in termini di progettazione, docenze e tutoraggio, per la realizzazione di due corsi di aggiornamento degli ispettori nazionali. Sono stati realizzati due corsi residenziali di due giorni, preceduti da una piattaforma e-learning, su temi di particolare rilevanza per le verifiche di conformità dei Programmi Trapianto, quali quello della valutazione di conformità delle convalide dei processi critici, della tracciabilità e della gestione degli eventi avversi. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di svolgimento.

*Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2014, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Per i test NAT sono stati organizzati 4 esercizi, ciascuno comprendente campioni per i tre marcatori HBV, HCV e HIV; hanno partecipato 77 laboratori di qualificazione biologica degli emocomponenti italiani e 42 centri stranieri, con una performance complessiva superiore al 98%, che conferma il dato degli ultimi due anni. Per tutti i saggi sierologici sono stati organizzati 4 esercizi nel corso dell'anno, con la partecipazione di 130 laboratori dei servizi trasfusionali italiani. La performance complessiva è stata del 95%. Anche per il test NAT per il WNV, anche nel corso del 2014 sono stati organizzati due esercizi VEQ, a cui hanno partecipato 16 laboratori della rete trasfusionale, comprendenti tutti i

laboratori di riferimento delle regioni direttamente interessate dall'outbreak. La performance è stata del 100%.

Il CNS ha coordinato, anche per l'anno 2014, il tavolo tecnico con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, finalizzato ad assumere le decisioni in merito ai provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del *West Nile Virus* (WNV). Sulla base dell'esperienza maturata dalla Regione Emilia-Romagna, è stato deciso di avviare lo screening NAT sulle donazioni di sangue ed emocomponenti a partire dalla segnalazione di circolazione virale confermata dalla positività delle catture di zanzare e degli uccelli selvatici, senza attendere il caso umano neuro-invasivo. A questo piano hanno aderito le regioni sopra indicate, previa valutazione da parte del CNS dell'esistenza in queste di piani di sorveglianza entomologica e veterinaria consolidati, ad eccezione della Sardegna, che ha introdotto il test NAT per WNV sulle donazioni dal 1 luglio al 30 novembre. Questa modalità operativa ha consentito in alcune regioni, da un lato di posticipare l'introduzione del NAT testing rispetto alla data del 1 luglio con risparmio di risorse, e dall'altro di anticipare l'intercettazione di alcuni donatori positivi, prevenendo una potenziale trasmissione trasfusionale del virus. Sono state coinvolte nelle misure di sorveglianza molte province delle regioni Lombardia e Emilia-Romagna con evidente spostamento dell'epicentro dell'outbreak verso ovest. Il piano nazionale di sorveglianza del WNV è stato comunicato in sede europea nelle riunioni periodiche delle Autorità Competenti per il settore trasfusionale degli Stati Membri, ed è stato presentato a livello internazionale in occasione del Meeting organizzato da IPFA-PEI a Roma a maggio 2014.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS ha supportato il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Numerosi parerei tecnici sono stati anche rilasciati dal CNS al Ministero della Salute su tematiche relative alla qualità delle prestazioni trasfusionali.

Il CNS ha inoltre supportato il Ministero della Salute nell'iter di revisione dei Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005 attraverso il coordinamento di riunioni successive della Consulta tecnica per le attività trasfusionali. Il testo definitivo del decreto ex articolo 21 delle L. 219/2005 e dei 12 allegati tecnici che ne costituiscono parte integrante è stato sottoposto al vaglio del Garante.

*Settore di emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2012, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite Convention organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report annuali 2012 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 14/5) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 14/4). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (34,5%) e le reazioni allergiche (33,3%). Il 7,5% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 5.480 di cui 1.057 severe pari rispettivamente a 1 ogni

582 donazioni e 1 ogni 3.020 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (3.569 notifiche, pari al 65,1% del totale), di cui tuttavia solo il 5,7% è indicato come severo. Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (first time o repeat tested), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. 1.998 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 868 per HBV (Hepatitis B Virus) (42,8%), 351 per HCV (Hepatitis C Virus) (17,3%), 143 per HIV (7,1%) e 666 per TP (Treponema pallidum) (32,8%). La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e TP nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA (European Medicine Agency), sono molto basse. L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza, mentre la sifilide ha la più alta incidenza.

È proseguito lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue, che si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di follow-up sui donatori positivi agli esami di biologica molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali. È proseguito inoltre lo "Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione" (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS.

*Settore ricerca e formazione*

- Nel corso del 2014 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:
- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
  - Studio multicentrico Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del bleeding grado $\geq 2$ in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto si è concluso nel mese di giugno;
  - Studio multicentrico *In vitro* and *in vivo* studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), vs gold standard terapeutici;
  - Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo e allo studio di farmaci plasmaderivati e ricombinanti.
  - *Biochemical stabilizing agents to improve RBC additive solution and storage: analyses by proteomics and metabolomics*. Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia;
  - Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue" in collaborazione con la Società Scientifica SIMTI;

- Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna;
- Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano;
- Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatori durante la fase di selezione. In collaborazione con il Centro Operativo AIDS COA ISS;
- Progetto nazionale per la revisione delle pratiche cliniche di pre-ospedalizzazione (*anemia clinics*) con coinvolgimento dei ST e verifica dello stesso mediante applicazione pratica (*Patient Blood Management*). In collaborazione con principali Società Scientifiche (SIMTI, SIARTI, ANMDO) ed esperti (coagulazione ed emostasi, ortopedia);
- "Programma VEQ interbanche, sangue cordone ombelicale", finalizzato a distribuire campioni di staminali da sangue cordonale per eseguire contemporaneamente sullo stesso campione aliquotato i test necessari al rilascio per uso clinico delle unità bancate. In collaborazione conl'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola – Malpighi.

– I progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:
- Progetto relativo alla caratterizzazione dell'espansione e immunogenicità di cellule eritroidi espanse in vitro da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento di EOMM.
- Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università di Roma "Sapienza" relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
- Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.
- Progetto "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento Preparazioni di Riferimento" in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
- Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.

– Progetti gestionali:
- Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di

banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche. In collaborazione con «Sapienza» Università – Roma, Facoltà di Economia e Commercio.
- Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.
- Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
- Progetto di Full Health Technology Assessment sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".
- Progetto di revisione ed aggiornamento dell'ACSR 20.03.2008 (Rep. Atti 115/CSR) recante i principi generali ed i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra le Regioni e PA e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. Nell'ambito del progetto saranno inoltre aggiornate le quote di rimborso per le attività associative e le attività di raccolta spettanti alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, di cui all'allegato A del suddetto ACSR.
- Ricognizione nazionale dello stato dell'arte e del funzionamento dei Sistemi regionali di emovigilanza presso le strutture trasfusionali e le unità di raccolta associative;
- "Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione" in collaborazione con il Politecnico di Milano – Dipartimento di Elettronica, informazione e bioingegneria. Obiettivi perseguiti dal progetto sono la formulazione, implementazione e conduzione di programmi e/o progetti condivisi e finalizzati alla promozione della donazione volontaria, anonima, gratuita, consapevole e periodica del sangue e degli emocomponenti e della ricerca ad essa connessa;
- "Globulandia. Un'avventura in rosso" in collaborazione con la Rete Italiana Città Sane WHO. Progetti sulle tematiche della salute, della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO.

– Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2014 sono stati organizzati i seguenti incontri:
  - Corso di formazione valutatori nazionali per la Regione Lazio;
  - Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei valutatori nazionali del sistema trasfusionale (6 edizioni: 4 a Roma e 2 su iniziative Regione Lombardia e Regione Sicilia);
  - Workshop "La verifica esterna di qualità in immunoematologia".

*Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

- in qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha trasmesso al MS la rendicontazione economico-scientifica del progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze". Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l'accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura.
- Ha promosso e contribuito alla realizzazione di una Special Issue della rivista *Blood Transfusion* intitolata "Haemophilia Centre Accreditaton Systems and Networks of Centres of Expertise for Rare Diseases in Europe", che contiene e sviluppa gli atti del Convegno "Haemophilia Centre Certification systems across Europe", tenutosi a Roma il 13 luglio 2013, a conclusione del progetto CCM di cui al punto precedente.
- Ha perseguito in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano gli obiettivi specifici del progetto di ricerca finalizzato alla "Valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite", con particolare riguardo all'appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.
- La proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano relativa al Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" ha permesso la continuazione dei progetti/protocolli di studio in India e Afghanistan, dove sono stati destinati oltre 4 milioni di U.I. di Fattore VIII ai pazienti di India e Afghanistan.
- Anche attraverso la partecipazione al congresso mondiale a Melbourne, ha promosso e avviato il progetto di collaborazione internazionale di tipo umanitario-scientifico WISH - World Federation of Hemophilia and Italian National Blood Centre for a Sustainable Supply for Haemophilia patients sottoscritto con la World Federation of Haemophilia, organizzazione internazionale non profit che rappresenta le associazioni di pazienti affetti da malattie emorragiche congenite di oltre 120 Paesi. Il progetto, introduce una nuova prospettiva nell'ambito delle collaborazioni umanitarie esistenti prevedendo nel corso degli anni una progressiva diminuzione della quantità di medicinale plasmaderivato donato gratuitamente a fronte di un corrispettivo aumento della quota di prodotto ceduta con il recupero dei costi di produzione.
- Sono stati intrapresi contatti con la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo - Cooperazione Sanitaria del MAE per lo sviluppo di un partenariato finalizzato al supporto divulgativo nonché logistico delle progettualità afferenti l'attuazione del Decreto Ministeriale 12 aprile 2012 ("Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti") dell'ACSR del 7 febbraio 2013 (Rep. Atti n. 37/CSR).
- Al fine di assicurare e garantire il maggior grado di robustezza possibile dei dati presentati all'interno del Rapporto ISTISAN "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia - Report anni 2011-2013" di prossima pubblicazione, è stato intrapreso un percorso di collaborazione e condivisione con il Gruppo Aziende Emoderivati – Farmindustria attraverso il confronto dei dati di distribuzione di farmaci plasmaderivati e ricombinanti a fonte Tracciato del farmaco elaborati ai fini della definizione della domanda e dell'autosufficienza nazionale.

- Ha collaborato all'avvio del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati" finanziato dal Ministero della Salute con i fondi del Sistema Trasfusionale per l'anno 2012, di cui al D. Lgs. n. 208/2007, condotto dalla Regione Lombardia in nome e per conto di tutte le Regioni e coordinato dal CNS. Nello specifico, il Settore ha partecipato allo sviluppo dei sistemi informativi regionali al fine di conseguire la definizione di uno o più tracciati standard di scambio di informazioni con la ditta di frazionamento del plasma per rilevare tutti i parametri richiesti dalla normativa vigente e relativamente al plasma consegnato e ai prodotti distribuiti l'inserimento della programmazione di plasma e plasmaderivati per prodotti da contolavoro per l'anno di riferimento e monitoraggio trimestrale e annuale delle distribuzioni intraregionali.
- Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, con particolare riferimento alla cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia di progetti di ricerca sia di accordi/programmi a fini umanitari sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".
- All'interno delle misure messe in atto dalla *Directorate General for Health and Consumers della European Commission* (EC) relativamente all'implementazione dell'EU *Directive on patients' rights in cross-border healthcare* (2011/24/EU), sono stati intrapresi contatti di collaborazione scientifica con il Centro Nazionale Malattie rare dell'ISS per lo sviluppo di *European Reference Networks of Centres of Expertise*. Nello specifico, la collaborazione prevede lo sviluppo e la formalizzazione della *European Haemophilia Network* (euhanet.org), progetto dell'EC finalizzato alla creazione della rete europea di centri emofilia di primo e secondo livello a cui il CNS partecipa in qualità di collaborating partner.

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge ed in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:

- ha fornito supporto tecnico-scientifico alle Regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;
- ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni ad hoc, nell'ambito dei rapporti di collaborazione pervisti dalla normativa con l'AIFA inclusa la procedura relativa variazione AIC nazionali.
- ha progettato e realizzato in collaborazione con l'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA un Corso per gli ispettori dell'AIFA e del ISS sui "Blood Establishments (BEs): organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio" ai fini della costituzione di team ispettivi misti per le ispezioni dei BEs all'estero, in attuazione dei decreti sopracitati.
- Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in

relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

*Settore sistemi informativi*

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del Sistema informativo dei ST (SISTRA) e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014 (art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005). Anche nel 2014 si conferma una rilevante carenza di globuli rossi (GR) a carico di Sardegna e Lazio, cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 60.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva, nelle regioni storicamente autosufficienti, di 70.000 unità. La produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici ed il coordinamento in rete esercitato dal CNS, hanno consentito, anche per l'anno 2014, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. Si ribadisce la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle SRC, per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati ed incisivi. Per quanto riguarda l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, la maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e *off-label*.

I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009-2013 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono state oggetto di diverse presentazioni in ambito scientifico e istituzionale e saranno oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai

marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa all'anagrafica dei referenti dell'emovigilanza (in totale 259), dei sistemi di gestione della qualità (176) e dei flussi informativi (175) sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 889 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità. Sono state rese disponibili aree di consultazione anche per le associazioni di volontariato, tali da consentire analisi di *benchmarking*.

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2014 sono state richieste attraverso la bacheca 11.384 unità di globuli rossi, il 58% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 3.291 unità, acquisite da Toscana, Lazio, Marche e Puglia.

Si è concluso il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle ST (ex artt.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD. Lgs. N. 207 e n. 208 del 6 novembre 2007" per il quale era stata rilasciata e resa disponibile a tutte le regioni, PA e ST delle Forze armate la versione del software per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni delle dotazioni tecnologiche e dei requisiti qualitativi. Il progetto, coordinato dalla regione Emilia Romagna e dalla Toscana in sinergia con il CNS, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate *ad hoc*. Nel 2014 sono state tenute a Bologna e Roma complessivamente 7 incontri di cui 2 giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto e 4 incontri con lo staff direttivo per l'analisi dello stato dell'arte e 1 evento conclusivo con l'analisi dei risultati che si è tenuto a Roma a cui hanno partecipato tutti gli attori del sistema incluse le associazioni di donatori.

Nel maggio del 2014 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2013 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria per le attività dell'anno 2013. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 78.530 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.995.866 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2013 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata "Italian Cord Blood Network (ITCBN)" ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la

standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

Il sistema SISTRA-ITCBN permette, grazie al coordinamento a livello nazionale, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e requisiti autorizzativi e di accreditamento; raccolta, bancaggio e conservazione delle unità di sangue di cordone ombelicale per uso allogenico e per uso dedicato; aggiornamento delle caratteristiche dell'inventario nazionale.

L'ambiente di SISTRA ha ospitato una piattaforma informatica temporanea per la raccolta guidata di dati di costo delle attività svolte dalle banche di sangue cordonale della rete italiana.

È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

*Settore comunicazione e formazione*

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Ristrutturazione del sito web con nuova grafica e nuova alberatura di contenuti progettata per rendere maggiormente fruibili i percorsi di navigazione agli operatori. L'obiettivo principale raggiunto è stato l'incremento e la diversificare dell'offerta di contenuti tecnico-scientifici a partire da un lavoro costante di monitoraggio e condivisione di un comitato scientifico appositamente individuato e composto da membri del CNS e del sistema sangue. In particolare sono state introdotte due sezioni: *Focus on*, per presentare rassegne di letteratura corredate da commenti di esperti su temi di attualità e innovazioni nel campo della medicina trasfusionale e applicazioni sulle staminali emopoietiche; "L'intervista" che mensilmente si rivolge ad un esperto esterno al CNS, con cui dialogare su temi di attualità e che diventi poi "notiziabile" ai fini divulgativi per la trasposizione social. L'intensificazione dell'attività di divulgazione e sensibilizzazione alla cultura del dono è stata realizzata tramite la pagina Facebook, rinnovata e rilanciata anche attraverso campagne per acquisire nuovi fan (ora è stata superata quota 3000) e favorire l'interazione con le associazioni di volontariato e mantenere informata la rete dei non addetti anche su tematiche di affidabile contenuto scientifico. L'account Twitter è stato invece riservato, dopo una prima deludente sperimentazione verso il pubblico generalista, al settore degli operatori della comunicazione medico scientifica, qualificandolo sia in termini di following (persone/enti da seguire), che follower (persone/enti/associazioni che ci seguono); è partita anche la realizzazione di una newsletter periodica (*Check News Summary*) che raggiunge il network della medicina trasfusionale e le associazioni di volontariato (circa 350 indirizzi), focalizzando l'attenzione sulle principali notizie trattate in Home Page ed è strutturata con una *Cover Story* dedicata al tema guida/personaggio del periodo e ad highlights della ricerca, comunicazione, normativa, dati.
- "Globulandia. Un'avventura in rosso". La mostra itinerante, di proprietà del CNS, resta a disposizione per il 2014 dei comuni italiani che vogliano ospitarla. Obiettivi: favorire la movimentazione della mostra in quelle zone d'Italia non comprese dal tour 2012-2013 mettendo a disposizione l'expertise e il supporto del CNS; rinnovare la convenzione con la rete città sane WHO consolidando la sinergia nata per congiungere le attività di divulgazione sui temi della cultura del dono a quelle legate ai corretti stili di vita. In particolare è stata sottoposta all'attenzione delle Regioni del Sud per favorirle in un tour dedicato, partendo da Napoli (si è intrapreso un rapporto con Città della Scienza), Matera (nell'ambito del lancio verso il 2019 come capitale mondiale della

cultura), Lecce (creando una forte sinergia con l'asset culturale), Reggio Calabria per arrivare in un territorio ove le iniziative verso i giovani sono molto apprezzate.

- Campagna di sensibilizzazione al dono del sangue 2014. In collaborazione con il Ministero della Salute, il CNS ha realizzato la campagna RED(ON)O, DAI POTERE AL TUO SANGUE-ACCENDI IL REDONO. Il focus è stato quello di disegnare una strategia media molto orientata al mondo digitale e declinata su: viralità (buzz strategy sui social network), ambient marketing (eventi in luoghi di aggregazione costruiti attorno ad un pubblico di passaggio, ma attraverso una regia professionale che ha catturato attenzione e coinvolgimento), individuazione di influencer (blogger e siti molto frequentati) che hanno agito da cassa di risonanza per amplificare il messaggio. Sono stati realizzati: spot da 15" passato per 15 giorni (29 maggio-19 giugno) su circuito cinematografico The Space (circa 300 sale in tutta Italia), spot da 1 minuto e 40 secondi passato sui circuiti della rete per favorire la diffusione virale, la collaborazione con NTV per decorare un treno Italo che ha percorso per 40 giorni (1 giugno-9 luglio) le varie tappe del suo percorso, toccando città come Salerno, Roma, Firenze, Bologna, Milano, Torino, Padova, Venezia, vestendo le cabine Smart e tutte le zone relax/snack /Cinema (tavolini ribaltabili, pannelli e billboard della pagina web) con il visual della campagna Redono. Il sito del CNS ha inaugurato una landing page ove attraverso il Qrcode posizionato nei messaggi, si accedeva a tutte le informazioni sul sangue e sulle opportunità di donare, inclusa l'interattività con i social per postare commenti e rilanciare il messaggio ad amici e conoscenti. La campagna è stata monitorata attraverso un focus group e un'indagine etnografica realizzata dagli esperti di Observa per individuare la copertura e l'efficacia ottenuta attraverso l'azione digitale, nonché l'impatto di un messaggio "alternativo" e inatteso sulla donazione del sangue, appositamente sperimentato per incuriosire gli spettatori, lasciando loro uno spunto di riflessione sulla funzionalità sia biologica, che sociale del sangue.
- *World Blood Donor Day 2014.* La giornata mondiale del donatore di sangue 2014, che aveva come Host Country lo Sri Lanka, declinava come tema: "Give Blood for those who give live", richiamando l'attenzione sul fatto che nel mondo ogni anno oltre 150.000 donne muoiono per carenza di sangue durante il parto. Il CNS in collaborazione con le associazioni di settore, ha deciso di intercettare in particolare i giovani, concentrandosi sul tema della sostenibilità delle risorse ritenute nella nostra parte del pianeta, "scontate": acqua, energia, cibo e appunto il sangue, organizzando a Senigallia, a conclusione della X Convention dei Centri di Coordinamento Regionale di Medicina Trasfusionale, una conversazione con ospiti che appartengono al settore no profit, in grado perciò di sensibilizzare l'opinione pubblica verso una cultura del dono del sangue solidaristica, consapevole e responsabile. Laddove esiste uno spreco, una gestione inefficace o una cultura dell'indifferenza, la carenza diventa incompatibile con una qualità di vita sostenibile e quindi crediamo sia importante parlare delle esperienze che coinvolgono altri Paesi, perché la globalizzazione riguardi anche la solidarietà e non solo la diffusione o il libero scambio di merci o la velocità di informarsi e comunicare. Per questo abbiamo pensato al Professor Zamagni, emerito dell'Università di Bologna, esperto di economia del "bene comune", ad una onlus di Milano la cui esperienza sul cibo (Il buono che avanza) può raccontarci quanto sia utile trasformare lo spreco in risorsa e ad un'altra testimonianza di chi lavora nel campo della Cooperazione (CESVI) in particolare sul tema dell'acqua, visto che l'Italia è il terzo Paese per consumo o forse "spreco" nel mondo dopo USA e Canada, quando circa metà del pianeta non dispone di acqua potabile o ne ha quantità insufficiente. Il direttore del settimanale Vita, Riccardo Bonacina invece potrà raccontarci, come fa dal 1994, un'Italia "vera", fatta di storie

poco visibili ma esemplari. Al Direttore del CNS, Giuliano Grazzini e al portavoce protempore del Coordinamento Interassociativo dei donatori di Sangue, Vincenzo Saturni –presidente Avis, spetterà il compito di tracciare il profilo di un Paese che può andare orgoglioso del proprio modello culturale e organizzativo di accesso alle cure di medicina trasfusionale, preso ad esempio anche dalla WHO per raggiungere il goal del 2020: anno target per ottenere il 100% in tutti i Paesi del mondo di donazioni volontarie e non remunerate. Il Talk show si è svolto il 14 giugno, dalle ore 16 alle 18 presso la Mediateca della Biblioteca comunale Antonelliana in Via Ottorino Manni a Senigallia. Per favorire un'interazione anche con chi non fosse presente in sala, lasciando una traccia social, abbiamo realizzato un live tweet che scandiva i momenti salienti nonché i contributi mostrati durante il talk.

*Sono settori in staff alla Direzione:*

– Settore sistemi informativi

Si occupa della raccolta, gestione e monitoraggio dei dati relativi alle attività di produzione, lavorazione, distribuzione e consumo del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati. Attraverso il monitoraggio delle attività trasfusionali raccoglie le informazioni essenziali alla produzione del Programma nazionale per l'autosufficienza in raccordo con le regioni e PA. Tiene sotto controllo la compensazione interregionale attraverso il monitoraggio delle cessioni-acquisizioni di sangue ed emocomponenti. I dati raccolti attraverso il sistema informativo SISTRA costituiscono la base per la programmazione dei fabbisogni di sangue, emocomponenti e farmaci plasmaderivati a livello nazionale e per la valutazione complessiva della qualità dei prodotti trasfusionali e dell'efficacia, efficienza e appropriatezza delle attività di medicina trasfusionale sul territorio nazionale. Si occupa della gestione e trasmissione on-line del "Questionnaire on the collection, testing and use of blood and blood components in Europe" richiesto dall'*European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* per il Consiglio d'Europa e della gestione e trasmissione del *Blood safety indicators global database on blood safety* per il WHO.

– Settore per i rapporti internazionali

Presidia le attività relative ai rapporti con l'UE e ai relativi Organismi, con la WHO, e altri organismi e associazioni internazionali. Contribuisce alla gestione di progetti e convenzioni nazionali ed europei, collabora con il settore giuridico-amministrativo e il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

– Settore comunicazione

Si occupa della formazione e della gestione del rapporto comunicativo tra CNS e soggetti pubblici e privati. L'attività formativa è progettata da appositi Gruppi di studio per la formazione sulla base dell'analisi dei bisogni di adeguamento e miglioramento espressi anche dagli operatori del settore trasfusionale. L'attività di comunicazione si articola nei seguenti ambiti:

- relazioni con il cittadino – gestisce l'ascolto e l'informazione con i cittadini (es. counselling per la donazione di sangue cordonale), coordina indagini conoscitive sulla percezione del rischio e promuove la donazione e la conoscenza dei contenuti legislativi su sangue, plasma e pratica trasfusionale;
- relazioni con i media: svolge funzioni di ufficio stampa, si occupa dell'editoria multimediale e, in particolare, della redazione del sito web del CNS, organizza conferenze stampa e press tour;

- **relazioni pubbliche: si occupa dell'organizzazione di eventi (fiere di settore, campagne di comunicazione, open days) e della relazione con il terzo settore e con le istituzioni impegnate nella ricerca scientifica.**

# Centro Nazionale Trapianti

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

- Trapianto di organi. Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.
- Trapianto di tessuti e cellule. Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DLgs 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).
- Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.
- Sistema Informativo Trapianti (SIT). Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla legge 91/99 Art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".
- Ufficio servizi informatici. Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del problem solving.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

- Ufficio comunicazione. Come previsto dalla legge 91/99 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e

comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

- Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Infine, afferisce alla Direzione Generale l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

## Resoconto attività 2014

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di Programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitorare, controllare e prevenire il rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione *follow-up*.

- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- Controllo e sorveglianza degli "Istituti delle cellule e dei tessuti".
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, banking e trapianto di tessuti.
- Raccolta dati e verifica flussi di attività *import/export* tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN)
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.

Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:

- è proseguita l'attività di monitoraggio degli accordi in corso, in particolare con Grecia, e Malta per lo scambio di organi e pazienti e si è cercato di portare alla firma definitiva quelli già approvati dal Ministero della Salute (Slovacchia e Serbia). Inoltre, su richiesta dell'attache commerciale all'ambasciata italiana di Algeri, e previo parere dei competenti uffici del Ministero della Salute, si è cercato a svariate riprese di organizzare un incontro a Algeri cui partecipasse anche la Banca degli Occhi di Mestre per valutare la fattibilità di una fornitura di cornee all'Algeria.
- Sono proseguite le attività di *networking* del MEDITERRANEAN TRANSPLANT NETWORK con incontri a Beirut e Roma.
- Nel 2014 sono state organizzate tre riunioni della SOUTH ALLIANCE FOR TRANSPLANT. Le azioni coordinate è stato sviluppato il programma sovranazionale di trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover, attraverso la firma di un accordo interministeriale che consente l'uso gratuito del software spagnolo, e da giugno 2014 è in essere un accordo per gli scambi prioritari di organi pediatrici.
- *FOEDUS Joint Action* (*Facilitating exchange of organs donated in EU Member States*). È proseguita l'azione di cui il CNT è promotore, per individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali. Nel 2014 è stato sviluppato un form comune per gli scambi di organi e sono state individuate strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra paesi in particolare.
- ACCORD (*Achieving Comprenhensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union*). In questo anno è proseguita l'azione congiunta ACCORD, cofinanziata dall'UE e coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad occuparsi della dissemination, ha gestito nel 2014 con

successo i gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.

- È stato implementato il nuovo portale NOTIFY previsto dall'Accordo WHO, che raccoglie la selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti.
- EUROCET128. Si è concluso a ottobre 2014 il tender europeo che ha consentito di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati Membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei *tissue establishments*.
- TWINNING SPAGNA-ITALIA-CROAZIA *(Strenghtening the institutional capacity for blood, tissues and cells)*. Il gemellaggio, coordinato dalla Fondazione *Transplant Service* dell'*Hospital Clinic* di Barcelona insieme a CNT, ha fornito supporto per il pieno allineamento della legislazione e della organizzazione del sistema sanitario croato riguardo i servizi trasfusionali, il bancaggio di tessuti e cellule e la riproduzione medicalmente assistita. Il CNT ha fornito un *Resident Twinning Advisor* a Zagabria per nove mesi nonché l'*expertise* di alcuni *short term experts*.

# Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26 maggio 2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici.

  Il Centro Nazionale ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi nè alle valvole cardiache.
- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

## Resoconto attività 2014

*Settore I*

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come sezione dell'Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
  - Certificazioni di circa 280 aziende di fabbricanti di dispositivi medici previe visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500). Nel periodo gennaio - dicembre 2014 sono pervenute all'ONDICO 711 nuove richieste di certificazioni CE e sono stati emessi 674 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni di modifiche (attività tariffata). L'ONDICO ha svolto 148 verifiche ispettive in Italia e all'estero (attività tariffata). Tutte queste attività dell'ONDICO si sono svolte sulla base del sistema di gestione della Qualità. Nel

marzo 2014 la sezione ONDICO è stata ispezionata dagli ispettori del Ministero della Salute che hanno verificato l'intero sistema di Qualità.

- Attività di formazione e aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc.
- Partecipazione a riunioni e commissioni presso il Ministero della Salute (Commissione Pubblicità) ed in ambito Europeo;
- Svolgimento di attività di docenza presso università, società scientifiche e strutture sanitarie.
- Svolgimento di attività di studio nell'ambito delle convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. In particolare, sono proseguite le attività delle 10 convenzioni già in essere nel 2013, anche in collaborazione le università di Milano e Catania.
- Sono stati avviati gli studi su 2 nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Sono state elaborate pubblicazioni scientifiche sui dispositivi medici.
- Nell'ambito di una specifica convenzione ISS/Ministero della Salute è stata svolta una giornata di formazione per operatore di centri estetici.

*Settore II*

*Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come unità cosmetica.*

Nel 2014 è proseguita l'attività iniziata nel 2013 dei gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS sui settori i quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessile, prodotti cosmetici per animale, assorbenti igienici.

I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche, su riviste nazionale ed internazionali, e di materiale divulgativo.

È continuata l'attività di cosmetovigilanza, svolta anche in collaborazione con altre strutture di questo Istituto, nel corso della quale sono state valutate diverse sostanze allergeniche e a potenziale attività allergogenica emergente.

Sono stati analizzati assorbenti igienici femminili, le cui valutazione chimiche e microbiologiche saranno oggetto di pubblicazioni. È stato, altresì, eleborato un questionario sulle norme igieniche che darà luogo ad una brochure informativa.

È stato elaborato un questionario sull'uso consapevole del cosmetico rivolto agli studenti per individuare abitudini errate che possono determinare reazioni avverse. In collaborazione con l'Università Cattolica di Roma è stato organizzato il Seminario "Controllo dei prodotti Cosmetici".

È stata svolta attività di studio in collaborazione con l'APPA di Bolzano e l'Università di Camerino, sui cosmetici per animali.

*Settore III*

– Prodotti di interesse per la salute pubblica: tatuaggi, trucco permanente e piercing.

L'attività di studio e di ricognizione relativamente ai tatuaggi e trucco permanente si è estesa al livello europeo. La designazione di esperto in ambito europeo per la sicurezza dei tatuaggi del responsabile della sezione ha consentito la partecipazione al Meeting del Consumer Safety Network (CSN), Subgroup Tattoos a Bruxelles il 23/6/2014, e al successivo incontro JRC di Ispra l'11/11/2014 in cui, a seguito di un confronto tra le diverse esperienze nazionali si è riscontrato ampio consenso sulla necessità di una regolamentazione europea. È stata creata una rete di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS.

Sono stati effettuati approfondimenti sulle attività di tatuaggio e PMU di interesse del MISE e dei citati organismi europei. È stata commissionata un'indagine su: incidenza, età della popolazione tatuata, stili di vita, rischi e loro identificazione. Sulle tematiche

citate, il Centro svolge attività di consulenza su quesiti formulati da ASL e da operatori del settore.

– Formazione.

È stato avviato un programma di formazione volto anche a replicare l'evento formativo per iniziative sul territorio, con la realizzazione di un Corso pilota il 15/5/2014, presso la ASL RME, finalizzato all'organizzazione del primo Corso Nazionale dal titolo Autorizzazione, controllo e vigilanza nell'ambito delle attività di tatuaggio e trucco permanente, destinato a operatori del SSN e di altri enti, che si è svolto in ISS il 19/6/2014.

Il Centro ha partecipato, con docenze, ai seguenti eventi:

- La Donna e il suo seno: per un sorriso senza disagio - Roma International Estetica 2014;
- Privilegiare in sicurezza la qualità di vita del paziente oncologico - Esthetiring Cosmoprof 2014;
- XXXV Congresso Nazionale SIME - Sezione: Tatuaggi: allergie, rischi e legislazione e Sezione: La medicina estetica palliativa - tenutosi a Roma il 23 maggio 2014;
- 4° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia tenutosi a Treviso presso Az. ULSS 9/LILT a ottobre 2014.

*Attività per convenzioni e progetti di ricerca*

Si è conclusa la Convenzione ISS/Ministero Salute "Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione ed utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali". Nella relazione finale, contenente linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione ed utilizzo dei dispositivi, sono stati approfonditi aspetti tecnologici e criticità.

Conclusa anche la Convenzione ISS/Ministero Salute "Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici". La relazione finale è incentrata sulle conoscenze nel settore utili alla formazione del personale coinvolto e all'individuazione di un profilo professionale specifico.

# Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS. Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi fomativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Il Settore Sperimentazione Animale, istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

## Resoconto attività 2014

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

*Settore I – Servizio Biologico*

Nel 2014 il Servizio Biologico ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2014-2016. In particolare:

- Attività di controllo analitico: per la farmacovigilanza, il *batch-release* e il controllo *post marketing* su territorio nazionale, sono state sottoposte ai saggi biologici di sicurezza su farmaci e dispositivi medici 694 unità di campione. È proseguito il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.
- Attività ispettiva: gli ispettori del Servizio Biologico, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di API, di gas medicinali, e di MTA destinati a sperimentazione clinica e/o terapie avanzate (18 ispezioni).
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di lavoro: il personale del settore ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 158 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/2001);
- inoltre, ha partecipato al Gruppo di lavoro finalizzato alla stesura di linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici ed autoptici, istituito presso il Ministero della Salute.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (saggi di sterilità, LAL test e saggio dei pirogeni) è effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL dell'EDQM.
- Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM); attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con l'SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/2008: titolo X, rischio biologico. Nel corso del 2014 il personale del Servizio Biologico ha partecipato al Twinning Italia/Turchia/Bulgaria: *Quality control Tests for Human Vaccines and Sera* finanziato dall'UE.
- Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del Servizio Biologico sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri.
- Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'*uptake* dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157: H7". Lo studio sulla diversa espressione dei 3 geni SOD nel ceppo di E.coli O157: H7 è stato oggetto di stesura di un lavoro scientifico che ha richiesto l'approfondimento di alcuni aspetti individuati in corso di referaggio. Ciò ha comportato l'esecuzione di ulteriori saggi analitici che hanno ampliato il numero di esperimenti da svolgere. Per tale motivo alcuni esperimenti, già programmati per il 2014, sono stati eseguiti in modo preliminare e saranno ultimati nel 2015.

*Settore II – Servizio Sperimentazione Animale*

- Attività istituzionale: sulla base della nuova normativa sulla sperimentazione animale, il Settore Sperimentazione Animale ha svolto attività di coordinamento degli esperti che valutano le richieste di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale. Nel

corso dell'anno 2014, sono inviate dal Ministero della Salute, Ufficio VI – Benessere Animale, 373 richieste di autorizzazione e pertanto sono stati emessi altrettanti pareri.

- Attività di formazione: il personale laureato del Settore ha svolto attività di formazione sia presso strutture esterne che in Istituto; partecipazioni come docenti presso altre Strutture quali l'Università di Perugia, 9° Corso Scienza degli Animali da Laboratorio (accreditato FELASA) organizzato dal CNR, EBRI e Università di Tor Vergata . Presso l'ISS, il Settore ha organizzato, in collaborazione con l'AORN Cardarelli di Napoli e con l'Università Federico II di Napoli un Corso per personale laureato che opera nel settore della sperimentazione animale (11-12-13 novembre) ed in proiezione interna, un Corso di formazione teorico pratico per il personale ISS che utilizza animali da laboratorio (17 luglio). Inoltre il Settore ha svolto attività di tutoraggio nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Scienza degli Animali da laboratorio dell'Università di Napoli.
- Attività di ricerca: il Settore S.A. per le specifiche competenze, da anni, ha in corso collaborazioni tecnico scientifiche con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOMM e SPVSA) che hanno prodotto una serie di pubblicazioni.

# Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) e è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, ossia rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete in area locale o *Local Area Network* – LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna e esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo e elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

## Resoconto attività 2014

Nel corso dell'anno 2014 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

*Settore Informatico*

Il Settore informatico dell'Istituto ha continuato nel corso del 2014 gli aggiornamenti del sistema di comunicazione e trasmissione della propria rete dati. Tale opera di aggiornamento continuo è essenziale per garantire un servizio in linea con le esigenze che caratterizzano un ente di ricerca come l'Istituto, in particolare per i servizi di bioinformatica. Nel dettaglio, è stata riconfigurata la rete dell'ISS ridisegnando completamente l'infrastruttura di rete virtuale (vLAN), al fine di ottimizzare le prestazioni e la sicurezza delle trasmissioni. E' stato effettuato l'*upgrade* della connettività in alta affidabilità con l'esterno a 1 Gb/s.

È stata avviato un progetto per l'aggiornamento della rete WiFi con l'obiettivo di rendere disponibili tutte le funzionalità oggi esistenti garantendo i livelli di sicurezza richiesti dalla normativa vigente e ampliando contestualmente la copertura in modo da aumentare la connettività e il numero di utenze contemporanee, soprattutto nelle aree pubbliche in occasione di convegni, seminari, congressi e incontri di formazione. Tale attività sarà completato entro il primo semestre del 2015.

Nel corso del 2014 per garantire la riservatezza delle informazioni e per ottimizzare l'uso dello storage disponibile e consentire la condivisione di grandi moli di dati è stato progettato e implementato un private *storage cloud* (basato su piattaforma *open source OwnCloud*) per rendere fruibile, anche in mobilità, i dati necessari a portare avanti le attività istituzionali e di ricerca.

Si rileva comunque che andrà prevista un'ulteriore ampliamento di risorse di *storage* in quanto molte attività legate alla ricerca nonché i progetti di dematerializzazione portano ad un continuo incremento della richiesta di memoria in alta affidabilità.

Sempre nel 2014, per consentire la possibilità di elaborare grandi moli di dati, è stata raddoppiata la capacità computazionale del centro di calcolo, con l'acquisizione di *blade server*. Tale ampliamento consentirà anche di aumentare i livelli di servizio degli applicativi attualmente gestiti dal Settore informatico. Questa attività sarà completata nel corso del 2015.

Per quanto riguarda la gestione dei siti WEB, è in corso di studio la possibilità di effettuare un porting su una nuova piattaforma di *Content Management* (CMS) in linea con le soluzioni tecnologiche più diffuse ed aggiornate in modo da poter dare una risposta idonea alle sempre maggiori richieste di siti WEB relativi a progetti di ricerca.

Il software per la gestione di tutte le attività di controllo, valutazione e pareri, a pagamento e non, è divenuto pienamente operativo nel corso del 2014. Tale attività informatica è stata portata avanti con le risorse interne del Settore, così come altre in collaborazione con altre strutture dell'ISS, tra quelli più rilevanti:

- Schede di Sicurezza delle sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Progetto *Eurocare, Survival of cancer patients in Europe* (Centro nazionale di epidemiologia);
- MEDUSA - MEDicina Utenti SAlute in rete (Settore documentazione);
- I-ToP, *Ingredients of Tobacco Products* (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Registro asma grave (Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici);
- Registro per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività - ADHD (Dipartimento del Farmaco).

Nel corso del 2014, riguardo l'adeguamento tecnologico delle postazioni di lavoro del personale amministrativo e l'esigenza di effettuare la migrazione dal sistema operativo Windows XP (il cui supporto è stato interrotto da Microsoft l'8 aprile 2014) a sistemi operativi più recenti, è stato realizzato un progetto per l'acquisto di 160 nuovi PC e provvedendo alla ricondizionamento dei PC sostituiti, ove possibile, e alla loro redistribuzione.

Il supporto informatico ai dipartimenti (Biologia cellulare, Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici, Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare) ha permesso di realizzare un progetto per la centralizzazione dei sistemi di monitoraggio dei frigoriferi, ottimizzando le risorse e favorendo la raccolta e l'elaborazione dei dati nel rispetto delle procedure previste nei sistemi di qualità adottati.

Sempre nell'ottica della razionalizzazione e ottimizzazione delle risorse è stato dato supporto alle strutture tecnico-scientifiche per la gestione condivisa della strumentazione analitica.

Nel corso del 2014 è stato avviato il progetto per l'aggiornamento della piattaforma *Moodle*, per l'erogazione dei servizi di formazione a distanza, che terminerà nel 2015.

Per quanto riguarda la Bioinformatica si è continuato nelle attività di:

- sviluppo software dedicati alla problematica delle biobanche;
- sviluppo software per il calcolo scientifico;
- manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

*Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2014 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 500 ricerche bibliografiche) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (oltre 1.100 articoli ordinati per l'utenza interna ed esterna, attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA).

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, http://www.iss.it/sibi/, aggiungendo oltre 300 nuovi record alla base di dati ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi.

Ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento dei dati (1160 voci nel 2014), nonché di revisione, per un totale di 54648 termini tradotti, disponibili sul sito http://www.iss.it/site/Mesh/.

Partecipa alle attività dell'EAHIL (*European Association for Health Information and Libraries*) di cui è membro eletto dell'*Executive Board* per il triennio 2013-2016. Ha presieduto e organizzato, insieme alla Biblioteca dell'ISS, la 14a Conferenza EAHIL, Roma, 11-13 giugno 2014, curando, in particolare, il sito Web dedicato, la segreteria scientifica e organizzativa, nonché le procedure amministrative. La conferenza è stato un successo sia dal punto di vista scientifico che da quello finanziario ed ha visto la partecipazione di oltre trecento delegati provenienti da tutto il mondo.

Ha collaborato con il CNMR nell'ambito di varie attività, svolgendo ricerche bibliografiche preliminari alla prima Consensus Conference destinata a produrre "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" e per la realizzazione di linea guida sulla "Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, della dermatomiosite e della miosite da corpi inclusi". Ha avviato la ricerca e valutazione di linee guida nell'ambito del progetto "Best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases".

Ha partecipato a vari gruppi di lavoro istituzionali, quali: Gruppo di lavoro Cure palliative Pediatriche, Progetto CARE (volto alla stesura del Manuale sulla valutazione della comunicazione in ambito SLA), Gruppo di lavoro sulla contenzione in psichiatria.

Ha collaborato alla realizzazione di revisioni sistematiche della letteratura scientifica su vari argomenti di salute pubblica.

Ha eseguito per conto del CSC numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa, con il Settore Informatico e Sapienza Università di Roma, del progetto di ricerca "Alfabetizzazione sanitaria ed *empowerment* del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel campo della salute", finanziato dal Ministero della Salute, ha catalogato e pubblicato sul portale web dedicato al cittadino e al paziente numerose risorse in ambito sanitario. Insieme al Settore Informatico dell'ISS ha organizzato e svolto il Corso "MEDUSA (MEDicina Utenti SAlute in rete) Navigare informati per una partecipazione consapevole" svoltosi presso l'ISS (Roma, 13 novembre) e l'Associazione Calabrese di Epatologia – Onlus (Reggio Calabria, 28 novembre).

Ha svolto attività formativa in corsi ECM.

Ha collaborato con la rete REI (Rete per l'eccellenza dell'italiano istituzionale) http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/, fornendo assistenza ai traduttori della UE per la traduzione di terminologia scientifica.

Ha preso parte ad una riunione della *Civil Society Platform on Multilingualism* della Commissione europea (17 ottobre 2014).

Ha presentato relazioni a convegni nazionali e internazionali.

*Settore Biblioteca*

*Nel corso del 2014 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:*

- Acquisizione e gestione di 470 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 18.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici AtoZ. Nel corso dell'anno sono stati scaricati dagli utenti ISS oltre 350.000 articoli full text.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto (106 prestiti, 299 solleciti).
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.807, di cui 561 a pagamento).
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto (468).
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 3.077.
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP.
- Collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario Mesh e per la base dati di bioetica Sybil.
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione OMS sia in lingua italiana che in lingua inglese.
- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti.
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno dell'Istituto.
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.
- Partecipazione ai "Tavoli tematici per EXPO 2015 – Tavolo Arte e Cultura" Milano Palazzo Affari ai Giureconsulti, 15 dicembre).
- Corso ECM "Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca" (27-28 ottobre), rivolto a 24 operatori del Servizio Sanitario Nazionale.
- Ciclo di 8 Seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative disponibili.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Sviluppo e gestione del progetto "BIBLIOSAN 2.0", finanziato dal Ministero della Salute con creazione di un apposito sito web e aggiornamento continuo dei contenuti.

- Organizzazione in collaborazione con il Settore Documentazione della 14° Conferenza Internazionale dell'EAHIL (*European Association for Health and Information Library*) svoltasi a Roma dal 9 al 13 Giugno presso le sedi dell'ISS e della Biblioteca Nazionale Centrale e che ha visto la partecipazione di oltre 100 relatori, 350 convegnisti e 23 tra sponsor ed espositori legati al mondo dell'editoria scientifica.
- Organizzazione del IX Workshop BIBLIOSAN "Aggiornamenti dal mondo Bibliosan:nuovi progetti e funzionalità" (Auditorium Ministero della Salute, 3 dicembre 2014).

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l'utilizzazione delle risorse elettroniche (oltre 18.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati) sia all'interno dell'istituto che da postazione remota. La gestione dell'acquisto, dell'inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 256.139.
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 48.559.
- Accessi al sito web della Biblioteca 56.159 (Biblioteca 25.213; Centro Documentazione OMS 27.361; Rari 3.585; media 154 visite/giorno).

A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto che non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

*Settore Attività Editoriali*

Nel corso del 2014 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici, opuscoli informativi e altre pubblicazioni. Per gli Annali, è stato testato un sistema elettronico per la gestione del flusso redazionale dalla presentazione del lavoro alla pubblicazione. Il sistema, *Open Journal System* (OJS), utilizzato da numerose riviste scientifiche internazionali, aumenterà la visibilità della rivista e faciliterà il processo di peer review. Si evidenzia, per gli Annali, un aumento del numero di articoli presentati e, per il Notiziario, l'istituzione di un Comitato scientifico a garanzia dei contenuti pubblicati nella testata e per favorire l'inserimento in PubMed.
- Tutte le testate sono state registrate anche come testate digitali presso il Registro della Stampa del Tribunale di Roma. E' stata riprogettata la copertina dei Rapporti ISTISAN e ISTISAN Congressi. L'insediamento del Commissario, nel mese di luglio 2014, ha comportato un rallentamento nella produzione per l'aggiornamento delle responsabilità editoriali presso l'Ordine dei Giornalisti e il registro della Stampa.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, ove possibile per motivi di copyright. A novembre 2014 il Commissario dell'ISS ha firmato la Road Map 2014-2018, per promuovere l'adozione di una policy nazionale per il deposito, l'accesso aperto e il riuso dei dati della ricerca. Per l'archivio digitale delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stata prevista l'implementazione di una funzione che sincronizzi l'archivio con il database interno delle pubblicazioni, in modo da ottenere l'aggiornamento corrente online dei lavori pubblicati dall'Ente.

- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività del SAE e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS.
- Attività di cooperazione internazionale:
  - America Latina. Nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS, Dipartimento AMPP, il SAE, come parte dell'Unità Operativa ISS del progetto, ha svolto attività di disseminazione scientifica e formazione sulla prevenzione della patologia da amianto nei paesi dove l'uso dell'amianto è ancora consentito, con particolare riferimento all'America Latina.
  - Sono state co-organizzate e realizzate iniziative di formazione e disseminazione in Colombia (Università Nacional/Instituto de Salud Publica- Bogotà, 19-20/02/2014 e 5-7/11/2014), Ecuador (FLACSO - Quito, 24-26/02/2014), e Bolivia (Ministerio de Salud - La Paz, 10-13/11/2014). A Roma, presso l'ISS, il SAE ha collaborato con il Reparto di Epidemiologia Ambientale del Dipartimento AMPP all'organizzazione di un seminario sulla patologia di amianto in Brasile (9/09/2014) per lo sviluppo di collaborazione scientifica con FUNDACENTRO/Brasil.
  - Cooperazione con il Ministero de Salud della Bolivia. Il SAE ha coordinato la realizzazione degli incontri preparatori di Roma, presso l'Ambasciata di Bolivia e presso la Direzione Generale Cooperazione del Ministero degli Esteri, dell'accordo quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS e il Ministero de Salud della Bolivia, e la stesura del testo italiano/spagnolo dell'Accordo di Collaborazione per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute che prenderanno avvio nel 2015.
  - Africa. Partecipazione al progetto CASA (Cohort of African People Starting antiretroviral therapy - an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia - coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS), con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), incontri a Roma con rappresentanti etiopi e produzione di materiale didattico multimediale in inglese nell'ambito di un piano di formazione in comunicazione scientifica
- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale.
- È stata ultimata la ricognizione, lo studio la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, che sarà oggetto di un volume della serie Beni storico-scientifici dell'ISS. Si è conclusa la stesura della prima bozza di un volume storico che dedicato interamente al Laboratorio di Fisica dell'Istituto.
- È proseguita la scansione delle foto storiche ISS. È stata allestita, in collaborazione con la Biblioteca, una mostra permanente di strumenti scientifici selezionati tra quelli conservati in deposito e disposti in apposite teche di vetro in sala lettura per la fruizione al pubblico. Un opuscolo descrittivo è stato preparato dal Gruppo Strumenti del SAE.
- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo e la proiezione di video promozionali delle attività ISS: Stati Generali della Sanità (Roma); Giornata europea della donazione degli organi (Roma); 9° Forum Risk Management in Sanità (Arezzo).
- Attività di divulgazione scientifica. Attività rivolte alle scuole in collaborazione con i ricercatori dei Dipartimenti di Tecnologia e Salute, Farmaco e Biblioteca. È stata organizzata la quarta edizione de "I martedì scuola&salute", con una serie di incontri di informazione sul tema della tecnologia al servizio della salute ("Sigaretta elettronica:

conoscenze scientifiche e disposizioni normative"; "L'innovazione tecnologica e la salute: dai dispositivi medici alle applicazioni per smartphone"; "Twitto, posto, taggo? Suggerimenti per il recupero e la diffusione dell'informazione scientifica in rete") destinati ai docenti delle scuole secondarie per fornire spunti per un'azione didattica.

- Progetto europeo e-Bug. Il SAE ha proseguito l'attività in collaborazione con il Dipartimento MIPI, con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell'antibiotico resistenza
- È stata realizzata la Dispensa per la scuola "La Salute nell'Astuccio 2" sui temi dello studio del genoma, radiazioni al servizio della salute, promozione della salute e stili di vita, la sicurezza nelle spiagge, la corretta esecuzione di procedure di tatuaggi e piercing.
- Partecipazione a DOCSCIENT (rete di Università e Enti di Ricerca). L'ISS ha aderito alla rete e ha partecipato all'organizzazione dell'International Scientific Film Festival, IV edizione, tenutosi a Roma (4-13/12/2014) e in particolare ha co-organizzato, insieme al Reparto di Igiene delle Acque Interne del AMPP dell'ISS in collaborazione con ACEA alla "Staffetta dei ricercatori" (Roma, Università Roma TRE, 6/12/2014) e al workshop ISS di divulgazione scientifica "Che ne sappiamo dell'acqua? - Gustiamo l'acqua. È tutto vero quello che ci sembra?"(Roma, Orto Botanico, 9/12/2014).
- Partecipazione attiva ad eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della European Association of Science Editors (EASE) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL), con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività. Nell'ambito del capitolo italiano dell'EASE il SAE ha proseguito l'indagine sull'attività di produzione scientifica da parte di editori commerciali e associazioni professionali italiani al fine di identificare quantità e qualità delle serie editoriali in ambito biomedico. il SAE ha collaborato all'organizzazione della 14th EAHIL *Conference Divided we fall, united we inform - Building alliances for a new European cooperation* (Roma 11-13 giugno 2014), ha curato la stesura dell'Abstract Book e preparato numerosi poster presentati al convegno.
- Progetto BRIF. Il SAE ha partecipato al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo "BRIF and journal editors" ha continuato la sua attività di sensibilizzazione degli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Ha elaborato la linea guida *Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)*, di prossimo inserimento nel sito del Network EQUATOR (*Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research*), che valida, raccoglie e promuove linee guida nel settore dell'editoria scientifica di interesse biomedico.
- Il volo di Pegaso": Organizzazione, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare, del sesto concorso artistico-letterario pubblicazione del volume contenente gli elaborati presentati al Concorso e l'allestimento di una mostra. La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE).
- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica".

- Partecipazione ai lavori dell'ESCO *Reference Group* "Healthcare and social work activities", per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni in ambito sanitario finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).
- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica ed il Calcolo Automatico) per la realizzazione di un modulo di certificazione ECDL (*European Computer Driving Licence*) e l'organizzazione di attività formativa per gli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. Nel mese di marzo è stato organizzato presso l'Istituto Regina Elena di Roma un corso pilota accreditato ECM che ha coinvolto tutti i componenti del Gruppo di Lavoro ECDL *HealthDoc* e che si è concluso con il rilascio dei diplomi AICA ai partecipanti. Le iniziative formative del Gruppo sono state illustrate in varie occasioni congressuali nel corso del 2014, anche con l'ausilio di un opuscolo in italiano e in inglese. E' stata inoltre avviata la procedura di accreditamento del modulo presso la Fondazione Europea (ECDL) a seguito della traduzione in inglese del *Syllabus ECDL HealthDoc.*
- Partecipazione alla Conferenza internazionale dedicata al Decennale della Dichiarazione di Messina 2004-2014 e incentrata sui temi più attuali dell'accesso aperto. L'evento ha visto la partecipazione del SAE con una relazione sugli open data in biomedicina che ha riassunto le problematiche legate all'accesso, al deposito e alla condivisione dei dati della ricerca, in relazione alle pratiche e alle aspettative della comunità di ricerca ISS nel quadro di adesione al progetto pilota sugli *Open Data* lanciato nel programma HORIZON 2020.
- Adesione SAE al bando MIUR (scadenza 10 set 2014) con Progetto "Informasalute" in collaborazione con Dipartimenti/Centri/Servizi ISS per attività di *health literacy* sul territorio da coordinare in accordo con istituzioni locali (università, enti locali).
- Partecipazione alla II Conferenza internazionale ECIL *European Conference on Health Information Literacy* presentando le attività di *environmental health information literacy* svolte nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto (Dubrovnik, ottobre 2014).

# Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta ed organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale del Servizio Sanitario Nazionale e di enti ed organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con Regioni, Università ed istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale ed internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

## Resoconto attività 2014

*Formazione*

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

A seguito della visita di audit condotta dall'Agenas in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di *Provider Standard* a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (Sistema di Gestione della Qualità a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 13.043 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti.

Si è concluso il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione con un Convegno finale e la pubblicazione dei risultati con apposito Rapporto Istisan.

È continuata la collaborazione con Ministero della salute in relazione al Work Package 3 sulla valutazione globale della *Joint Action EU SHIPSAN ACT* della CE.

È continuata l'attività di formazione abilitante alla Dirigenza di struttura complessa (DSC) ai sensi del DPR 484/97 per i DSC della Regione Piemonte.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con l'Università di Medicina di Firenze e con FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), nell'ambito del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza" per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

Rimane in vigore l'accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

*Attività di Ricerca*

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici soprattutto nell'ambito della formazione manageriale in sanità pubblica e tecnologie FAD ad alta interazione, utilizzo di piattaforma per gestione progetti e attività del servizio) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

*Attività Internazionali*

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocinii proseguiti con i Paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione ed in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale e promozione di accordi bilaterali; promozione di una rete internazionale di istituti di ricerca sui disturbi dello spettro autistico.

# Progetti Speciali

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

# Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

# Malattie rare

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali;
- problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America e l'ISS della Repubblica italiana,

desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel Memorandum di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca. Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i
- ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e
- clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in
- transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai
- Paesi in via di sviluppo e in transizione.

## Resoconto attività 2014

A dicembre 2013 è stato rinnovato l'accordo esistente fra il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS ed il *National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institute of Health* (*NIH, Department of Health and Human Services of the United States of America*).

L'accordo, siglato per la prima volta il 17 aprile del 2003 e rinnovato il 12 ottobre 2010, ha lo scopo principale di incrementare la collaborazione nel campo delle malattie rare.

In particolare, si intendeva enfatizzare il ruolo chiave nella ricerca sulle malattie rare dei registri di patologia, degli screening neonatali, dei test genetici, dell'impiego delle nuove tecnologie di genomica, della medicina personalizzata e della ricerca traslazionale. Tutti questi strumenti giocano un ruolo fondamentale nei processi mirati ad aumentare le conoscenze su prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare.

Si è concordato inoltre di utilizzare alcuni specifici meccanismi a supporto delle finalità sopra descritte, quali:

- Organizzazione conduzione di workshop e corsi congiunti (es. Summer School);
- Organizzazione di specifici corsi di formazione rivolti ai ricercatori sulle malattie rare, rivolti anche a Paesi in via di sviluppo o la cui economia e in una fase di transizione;
- Scambio di informazioni;
- Scambi di materiale;
- Scambio di ricercatori;

- Condivisione di progetti di ricerca e loro risultati (in particolare condivisione di esperienze su progetti Horizon 2020).

Nell'ambito di questo accordo, nel corso del 2014 si è tenuto in Italia presso l'ISS il primo workshop congiunto sulle malattie rare senza diagnosi (*International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases*, 29-30 settembre 2014, ISS, Roma). Nel corso di tale incontro, ricercatori provenienti dal NIH e da diversi Paesi europei hanno concordato la creazione di una specifica task force, il cui obiettivo principale è quello di affrontare il problema delle malattie rare la cui diagnosi, ad oggi, risulta ancora sconosciuta.

# Oncoproteomica

*La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie*

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: 1) creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); 2) creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); 3) implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione. Inoltre grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, il Programma a portato all'avvio di quattro studi clinici.

### Resoconto attività 2014

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare nuove metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, creata ad hoc per le finalità del Programma, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso presso i laboratori della George Mason University (GMU) e in Italia presso le infrastrutture (Facility) implementate grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale sono attualmente stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale Maggiore di Milano. Nel 2014, nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, per continuare le analisi proteomiche e portare a termine alcune importanti verifiche, i ricercatori della GMU hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS alcuni nuovi specifici gruppi di sieri selezionati e raggruppati per tipo di tumore, stadio clinico, sesso ed età, e gruppi di sieri controllo da soggetti sani, anch'essi raggruppati per numerosità, sesso e fasce di età. I sieri selezionati sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica ed oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pre-trattati con le nanoparticelle hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (cancro della prostata e cancro della mammella) la cui validazione con altre tecnologie analitiche è attualmente in corso. Un nuovo gruppo di sieri di pazienti affetti da melanoma cutaneo e da altri tumori cutanei (emangioma) è stato anche utilizzato per la validazione in Italia di alcuni biomarcatori identificati in precedenza applicando un'altra tecnologia (TRIDENT) messa a punto nell'ambito del Programma, e mediante tecniche di immunometria multiplex. L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto nel 2014 la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali e la messa a punto di nuove procedure diagnostiche il cui potenziale sviluppo a livello industriale è attualmente in fase di verifica.

## Archivi sostanze e prparati pericolosi

Presso il CSC viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione

di miscele ed articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art.15 del D.L.vo n. 65 del 14 marzo 2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art.15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare in caso di emergenza. Il CSC in seno all'ISS è incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica.

L'archivio inoltre riceve le dichiarazioni sui detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento più rapidi in caso di emergenze, quali intossicazione accidentale, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali ed è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveleni che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS, è una banca dati che contiene informazioni sulle caratteristiche intrinseche (chimiche, fisiche, tossicologiche ed tossicologiche) di sostanze chimiche sulle quali si basa la valutazione del rischio per la salute connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati fattuale, aggiornata periodicamente, rappresenta per le autorità competenti un punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'UE per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N.1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

È disponibile inoltre un "CONVERTITORE GHS (*Globally Harmonized System*)" che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale of Chemical Industry (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE99/45/CE.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer*, l'*US Environmental Protection Agency* e il *National Toxicology Program*. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili

immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

La Banca Dati Bonifiche (BDB) è predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di AMPP, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterrane, incluse nel D.L.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite dal citato decreto, e per le quali l'ISS ha proposto una concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati sono accessibili al pubblico.

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con esperti ISS, di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo endpoint. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (ETAD, HERA).

La Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS) è predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal CSC con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento 1907/2006 (aggiornato dal Reg. 453/2010). I modelli di SDS sono destinati ai redattori di SDS e ai responsabili delle attività di controllo e vengono forniti in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di n. 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazione direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate n. 580 nuove ditte e fornite n. 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

È stato effettuato l'aggiornamento delle n. 250 SDS nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

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

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In particolare, in un recentissimo editoriale su Blood è stata ribadita l'importanza delle strategie di vaccinazione terapeutica con Cellule Dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) per il trattamento dei linfomi. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca

sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è stato completato il follow up del primo trial clinico svolto con le IFN-DC *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma. I risultati dello studio sono stati raccolti in un articolo attualmente in corso di stampa.

È stata inoltre completata la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due protocolli clinici sperimentali:

- *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities* (collaborazione con Università Sapienza di Roma);
- *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma).

Entrambi i protocolli sono stati approvati dalla Commissione e dai Comitati Etici dei centri clinici presso cui i pazienti devono essere arruolati e sottoposti alla terapia con i farmaci cellulari prodotti presso FaBioCell.

Nell'ambito dello studio condotto in collaborazione con l'ematologia dell'Ospedale Sant'Andrea è iniziato l'arruolamento ed il trattamento dei pazienti nel mese di novembre 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari.

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

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

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

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

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti ed ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, *data management*, etc).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei paesi europei.

ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, *ECRIN-Preparatory Phase*, in cui sono rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, ancora in corso, *ECRIN-Integrating Activity*, in cui i paesi coinvolti sono 23. I paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) attraverso gli *European Correspondents*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. La rete nazionale è formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres*, CRC) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units*, CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di consorzio europeo di ricerca (*European Research Infrastructures Consortium*, ERIC.

Il 29 novembre 2013, la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono, nel ruolo di membri fondatori, Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia come coordinatore. A questi paesi, di recente si sono aggiunti la Repubblica Ceca, l'Ungheria e la Turchia.

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali

l'eterogeneità dei sistemi sanitari e della regolamentazione nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

### Resoconto attività 2014

Le attività del 2014 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo, il coinvolgimento nel progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* e la realizzazione della rete italiana di CRC e CTU prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, a seguito dell'acquisizione dello status di ECRIN-ERIC, a dicembre 2013 è stato pubblicato sulla gazzetta ufficiale europea lo statuto del consorzio europeo, firmato per l'Italia dall'ISS nel ruolo di rappresentante governativo. Sono divenuti attivi gli organi di governance previsti da tale statuto: l'*Assembly of Members*, composta dai rappresentanti governativi, e il *Network Committee*, con i rappresentanti scientifici dei paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e face-to-face meeting, documenti, relativi alle attività a livello europeo: il *Framework Agreement*,le *Internal Rules of Procedures* e il *Workplan and budget* 2015.

Nel 2014 è stato individuato presso l'ISS il nuovo *European Correspondent* per l'italia, che rappresenta un ruolo chiave nelle attività di ECRIN-ERIC.

Il progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra cui la call prevista nel WP7 lanciata per supportare ed estendere a livello multinazionale sei progetti clinici nelle aree di Malattie Rare, Dispositivi Medici e Nutrizione. Nel corso del 2014 sono stati selezionati otto studi multinazionali di cui cinque sono in fase iniziale.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, è stato aggiornato il sito web (www.itacrin.it) con le attività europee e nazionali. Per individuare istituzioni di ricerca idonee ad entrare a far parte della futura rete di servizi per la sperimentazione clinica si è proceduto con ricerche su web, per contattarle e invitarle a compilare il questionario online predisposto dall'infrastruttura europea per la costituzione delle reti nazionali. A tal riguardo, il 4 giugno 2014 si è tenuto presso l'ISS un meeting che ha riunito le istituzioni summenzionate e ha permesso di illustrare obiettivi dell'infrastruttura italiana in via di formazione e di fornire spunti di collaborazione.

Alcune delle strutture che hanno compilato il questionario sono state raggiunte attraverso site-visit volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi di cui le strutture italiane dispongono: la fondazione GIMEMA e l'Ospedale San Raffaele di Milano.

L'European Correspondent è stato coinvolto nella presentazione di progetti europei per le call di Horizon 2020, in cui si prevede il supporto di ECRIN-ERIC e, in particolare, della rete italiana. Un progetto è stato approvato e la Fondazione GIMEMA effettuerà i servizi necessari per la parte che si svolgerà in Italia.

## Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

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

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un

farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS "provvede all'accertamento della composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

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

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

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti". Ai fini della stesura di tale DM, nel corso del 2014 si sono svolti alcuni incontri tra rappresentanti dell'ISS e dell'AIFA presso il Ministero della Salute.

*Importanza della sperimentazione di fase I*

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

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

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

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

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

### Resoconto attività 2014

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21 ottobre 2011, ha continuato ad operare fino al 4 dicembre 2014 (incluso il periodo di prorogatio). Nel corso dell'anno si sono svolte 11 riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 68 domande di autorizzazione e 244 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

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

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

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2014 si è avvalsa del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Con l'eccezione di un primo ricercatore appartenente al Dipartimento di BCN, tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco. Nel dicembre 2014 è stata nominata la nuova Commissione e l'organizzazione della segreteria è stata modificata di conseguenza (nomina di un nuovo segretario e sostituzione del segretario precedente, attualmente membro interno della Commissione stessa, con un nuovo primo ricercatore del Dipartimento Farmaco).

## Banca di campioni biologici

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

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

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

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

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

La parcellizzazione dei diversi materiali biologici (siero, plasma, emazie impacchettate, *buffy coat*) in più aliquote di minimo volume in *paillettes* permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone lo spreco al momento dello scongelamento.

La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multi potenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione e iniezione, capaci di immettere in ogni *paillette* 0,5 mL di materiale biologico e di chiudere le paillettes a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le *paillettes* sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato. Sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Il materiale così suddiviso viene immerso in azoto liquido.

Campioni di siero, plasma, *buffy coat*, ed emezie impacchettate sono conservate in eppendorf da 2 ml a -80°C.

Campioni di urine delle 24 ore vengono stoccate in tubi da 10 mL, conservati in scatole che permettono la mappatura e conservate in freezer a -80°C.

La saliva viene conservata a temperatura ambiente finché non viene processata per estrarre il DNA genomico. Le aliquote di DNA sono conservate a -80°C.

I frammenti di cordone ombelicale sono posti in crioprovette e congelati nel più breve tempo possibile senza alcun processamento a -80°C.

Aliquote di DNA estratto dal *buffy coat* sono conservate in freezer a -24°C.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

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

Al momento attuale afferiscono alla biobanca i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali, coordinati dai diversi reparti del CNESP:

- Progetto CUORE, coordinato dal reparto "Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari", con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico

Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, ricercare nuovi fattori di rischio e valutare lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1987 al 2012;

- Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE, coordinati dal reparto "Salute delle popolazioni", il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal reparto "Epidemiologia Genetica", il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2000 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=1550; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=450).
- Progetto ESEN, coordinato dal reparto "Malattie infettive", il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Progetto PICCOLI + , coordinato dal reparto "Epidemiologia Genetica", il cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3.000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Attualmente sono già stati raccolti campioni su 2.800 piccoli e 2.800 madri e disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up. Vengono monitorati outcome di salute pediatrici e campioni biologici di sangue, siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula.

Al dicembre 2014 nella biobanca CNESPS erano conservati i campioni biologici di circa 40.000 individui.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia la tipologia del campione biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della *privacy*. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard riconosciute e impiegate a livello internazionale.

La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

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

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *hub* italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-*Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure* e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche. La biobanca del CNESPS far parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

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

### Resoconto attività 2014

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Nel 2014 il progetto Piccoli+ ha arruolato 650 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 15.600 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIU'-SALUTE nel 2014 sono stati stoccati in freezer a -80°C 200 campioni di urine raccolte nelle 24 ore di popolazione generale residente a Bergamo.

Attualmente la banca biologica consta di circa 300.000 aliquote di campioni biologici.

## Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, data mining.

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS sono presenti sequenziatori di varie tipologie per i quali è essenziale avere a disposizione un'infrastruttura informatica opportuna che ne supporti le molteplici attività: infrastruttura di conservazione dei dati, velocità di trasferimento, basi dati per la memorizzazione, software per l'analisi, strumenti di ricerca, ecc.

Prosegue l'attività di calcolo scientifico finalizzata alla modellazione del software per la valutazione del dosaggio al fine di definire i piani di trattamento. L'attività si attua attraverso la simulazione di utilizzo di macchine per la radioterapia in modo da programmazione del trattamento, riducendo sostanzialmente il tempo d'irradiazione e nel contempo accrescerne l'accuratezza..

### Resoconto attività 2014

È stata potenziata l'infrastruttura attraverso l'implementazione e ottimizzazione dei nodi computazionali destinati principalmente all'utilizzo nel calcolo parallelo. Attraverso l'implementazione del cloud storage si è cercato di dare un supporto alla conservazione delle grandi moli di dati che vengono prodotti. Per velocizzare il trasferimento dati è stata aumentata la connessione verso l'esterno a 1 Gb nonché rinnovato il centro stella e ridisegnate le vlan sulla rete interna.

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

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

## Resoconto attività 2014

Durante il 2014 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Abbiamo inoltre portato avanti lo studio di un caso italiano atipico, carattrizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati, confrontati con i dati di trasmissione disponibili, hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

# Controllo dei dispositivi medici

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

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

## Resoconto attività 2014

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

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2014 sono stati emessi 35 certificati di tipo e 158 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE , 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- valutazione dei rischi connessi con l'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2014 sono stati emessi 16 pareri;
- controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi ad hoc. Nel corso del 2014 sono state evase due pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di DM e attività di elaborazione normativa in ambito comunitario. Nel corso del 2014 sono state effettuate quattro ispezioni ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normativa, sono stati svolti tre incontri presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il Comité Européen de Normalisation Electrotechnique (CENELEC);
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2014 sono state effettuate 32 ispezioni.

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

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

È per questo che progetti regionali implementati attraverso l'istituzione di reti di istituzioni e professionisti hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

La rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute istituita nel Bacino del Mediterraneo e coordinata dall'ISS ha concluso le attività del Progetto Europeo *EpiSouth Plus* nel Gennaio 2014, ma si è ritenuto utile e opportuno avviare il Progetto Europeo

*MediLabSecure* con l'obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di *capacity building* e la formazione di esperti di salute pubblica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, "The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM", Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell'ambito del Progetto *MediLabSecure*, l'ISS è leader del *Work Package* 5 (sanità pubblica). Le attività di sanità pubblica rafforzeranno il consorzio dei laboratori investigando e migliorando, ove possibile, i metodi standard di sorveglianza nei confronti di sorveglianza integrata, la valutazione dei rischi e l'individuazione precoce dei casi.

L'armonizzazione dei metodi di sorveglianza epidemiologica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica faciliterà lo scambio di dati e la gestione dei dati, che in ultima analisi, potrà migliorare la prevenzione e il controllo.

Il Progetto *MedPremier* (co-finanziato dal Ministero della Salute italiano) si affianca e supporta il Progetto *MediLabSecure*, con il duplice obiettivo di:

- promuovere lo scambio di "buone pratiche" per la creazione di una integrazione funzionale della sorveglianza nella regione atte a rafforzare l'identificazione precoce e la diagnosi di potenziali agenti patogeni emergenti e ri-emergenti nel bacino del Mediterraneo.
- promuovere lo scambio di "buone pratiche" e esperienze consolidate tra i Paesi coinvolti nella Rete EpiSouth per la prevenzione e il monitoraggio di potenziali minacce epidemiche anche nel quadro di emergenze migratorie complesse.

## Resoconto attività 2014

I principali risultati conseguiti nell'ambito dei sopramenzionati progetti sono:

- *EpiSouth Plus*
  - Finalizzazione di tre documenti strategici con gli studi, le lezioni apprese, le linee guida e i *tool* sviluppati durante i quattro anni di progetto;
  - Partecipazione a Conferenze della CE atte a divulgare le strategie poste in essere con *EpiSouth.*
- *MediLabSsecure*
  - Partecipazione alle attività della leadership atta a identificare i laboratori di virologia umana, animale e entomologia medica da coinvolgere nelle attività progettuali.
  - Valutazione preliminare dei livelli di integrazione della sorveglianza dei settori (virologia umana, animale e entomologia medica) coinvolti nel progetto e il sistema nazionale di sorveglianza (SNS) per le arbovirosi.
  - Ricerca bibliografica per identificare buone pratiche di sorveglianza integrata e identificare indicatore/criteri per definire "integrata" una sorveglianza (istituzioni/laboratori coinvolti, flussi informativi, tempistica, interoperabilità dei sistemi coinvolti ecc.).
- *MedPremier*
  - Avvio di una indagine (tramite questionario on-line) atta ad identificare procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.

# *EU Joint Action: Health Examination Survey*

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

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

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

La numerosità , adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9.107 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi). È stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio; ciò ha permesso di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cronico-degenerative rispetto al precedente esame condotto nell'ambito dell'OEC nel 1998-2002.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 e viene condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) - Fondazione per il tuo Cuore (*Heart Care Foundation*, HCF). Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati sono

state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazionedella pressione arteriosa (tre misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il THL finlandese e il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura) presso l'Università Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it)

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

## Resoconto attività 2014

È proseguita l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni. I dati già analizzati sono disponibili nel sito www.cuore.iss.it, nella sezioni fattori di rischio e indicatori di malattia-prevalenza e sono disponibili per regione, per macroaree, per l'Italia nel suo complesso e per gruppi di popolazione: anziani, donne in menopausa e migranti.

È stato analizzato l'andamento dei principali fattori di rischio e di alcune abitudini e stili di vita tra la prima indagine dell'OEC 1998-2002 e l'OEC/HES 2008-2012. Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e la prevalenza di ipertensione arteriosa (inclusa la proporzione dei soggetti trattati adeguatamente e di coloro che non sapevano di essere ipertesi), l'assetto lipidico e la prevalenza di ipercolesterolemia (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non conoscevano la loro condizione di rischio), la glicemia e la prevalenza di diabete (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non sapevano di avere il diabete), l'indice di massa corporea, la prevalenza di sovrappeso e obesità, della adiposità addominale, dell'abitudine al fumo, dell'inattività fisica.

I risultati relativi a tali confronti, effettuati per genere, sono presentati per la popolazione generale e per le donne in menopausa e sono raccolti, unitamente ai dati relativi agli anziani (75-79 anni) e ai migranti esaminati per la prima volta nell'indagine 2008-12, nel Terzo Atlante delle Malattie Cardiovascolari edito nel Supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia e presentati nel simposio congiunto ANMCO/ISS tenutosi al convegno annuale dell'ANMCO.

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

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

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

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca in aree prioritarie identificate dall'*European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI) è uno degli strumenti con i quali l'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*) e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che offre accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione ad hoc nelle attività correlate al *biobanking*.

Durante le fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC, la partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura

In ambito europeo, a novembre 2013 è avvenuta l'acquisizione formale da parte di BBMRI dello status legale ERIC e dal 3 Dicembre 2013 BBMRI-ERIC è ufficialmente operativa, con sede istituzionale a Graz (Austria).

La partecipazione italiana è stata siglata dall'ISS, su delega congiunta del Ministero della Salute e del MIUR. I due Ministeri hanno inoltre delineato la governance di BBMRI.it tramite le nomine del Dr. Luca Sangiorgi in qualità di Rappresentante Governativo nell'Assemblea dei

Membri e della Prof.ssa Marialuisa Lavitrano quale Coordinatore del Nodo nazionale e Membro del *Management Committee*. È stato inoltre istituito il Comitato di BBMRI.it ed il Segretariato Tecnico, con sede presso l'ISS.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione Sito Web, per la creazione del sito del nodo nazionale, e la Commissione Valutazione Biobanche, destinata principalmente alla valutazione dei questionari delle biobanche italiane precedentemente censite. Per la descrizione dettagliata dell'Organigramma di BBMRI.it si può consultare il sito del Nodo nazionale (www.bbmri.it).

## Resoconto attività 2014

BBMRI.it, al momento, raccoglie l'interesse di 18 Università, quattro Istituti del CNR, 23 IRCCS, 40 Ospedali, otto associazioni di pazienti, per un totale di circa 80 biobanche, Centri di risorse biologiche e collezioni appartenenti a reti tematiche e regionali, nazionali ed europee. Il 2014 è stato il primo anno di operatività di BBMRI-ERIC ed i membri fondatori, insieme ai Paesi osservatori, hanno contribuito a sostenere l'infrastruttura.

In ambito nazionale, nel 2014 il Comitato di BBMRI.it, in collaborazione anche con numerose competenze nazionali del settore, ha svolto numerose attività volte alla implementazione della struttura e funzioni del nodo nazionale.

Nella prima metà del 2014, il Comitato di Redazione Sito Web, in collaborazione con il Segretariato Tecnico, ha implementato la nuova versione del sito del nodo italiano www.bbmri.it. I contenuti del sito precedente sono stati aggiornati ed adattati al nuovo sito e dopo la revisione e approvazione del Comitato di Redazione e del Comitato nazionale, tradotti in inglese dal segretariato e pubblicati sul sito co-gestito con il CNR.

In concomitanza con l'implementazione del sito di BBMRI Italia, il nodo italiano ha lavorato e posto in essere un percorso di valutazione delle biobanche nazionali, al fine della loro partecipazione nella rete di BBMRI.it.

In particolare, le biobanche precedentemente censite attraverso un questionario nel corso del 2013 sono state invitate a compilare una scheda di autovalutazione on-line presente nel sito web. Più di 80 biobanche e collezioni lo hanno compilato e le risposte sono state valutate dalla commissione preposta, sulla base dei requisiti per la partecipazione a BBMRI-ERIC. Tali requisiti, che definiscono, per esempio, i principi per le politiche di accesso ai campioni, la protezione dei dati, il consenso informato, i requisiti infrastrutturali ed al sistema qualità, sono definiti nel documento di BBMRI-ERIC definito *partner charter*. Sulla base di tale valutazione, si è proceduto alla creazione sul sito di BBMRI.it di una pagina web per ciascuna biobanca appartenente alla rete, in cui è possibile integrare le informazioni già presenti (estrapolate dalle schede di autovalutazione), tradurre in inglese i testi e arricchire la pagina con documenti, informazioni e link utili per la qualificazione della biobanca e dei suoi servizi.

Nel 2014, BBMRI.it ha inoltre posto la base per l'attivazione di tre *Common Services* e dei relativi *information desks*:

- *Common Service* Qualità, per il monitoraggio della qualità delle biobanche e l'armonizzazione delle SOP;
- *Common Service* IT, per la gestione informatica dell'infrastruttura;
- *Common service* ELSI, per le questioni etiche e legali.

Il nodo BBMRI.it ha inoltre partecipato nel corso del 2014 a diversi meeting specifici per il *biobanking* (ESBB 2014 *Annual Conference*, Leipzig, Germania; *HandsOn: Biobanks* (HOBB) 2014, Helsinki, Finlandia), presentando dei poster sull'attività svolta e contribuendo a promuovere e a divulgare l'organizzazione e i servizi implementati dal nodo italiano.

Durante il 2014, l'Italia ha dato un contributo sostanziale anche alle attività di BBMRI-ERIC, partecipando attivamente a tutte le riunioni dei vari organi di governance (*Management Committee*, *Finance Committee* e *Steering Committee*) della infrastruttura. I rappresentanti nazionali e i membri del comitato di BBMRi.it hanno inoltre contribuito con le loro competenze al lavoro volto alla definizione del *work plan*, definizione dei *working groups*, revisione e approvazione del *Partner charter*, e degli *Expert centers* anche mediante la partecipazione a numerosi incontri di lavoro e workshop che si sono svolti nell'ambito di BBMRI-ERIC. Nel corso del 2014, l'Italia ha inoltre partecipato alla costituzione del *Common Service* ELSI (*Ethical, Legal, Social Isssues*) la cui operatività è prevista per l'inizio del 2015. L'Italia è uno dei quattro nodi coordinatori di tutta l'attività ELSI che sarà gestita da BBMRI-ERIC (Università Milano-Bicocca).

## Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci ed interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità ed alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare il settore dei Prodotti Mediciali per Terapie Avanzate (PMTA) è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP (good manufacturing practice) per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* (C&S) a tutti i centri che hanno espresso per il nostro paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le attività di coordinamento in relazione alle richieste del C&S di EATRIS: aggiornamento database, partecipazione a meeting di piattaforma e ai meeting del *Board of the Governors*, draft di brochure.

I rappresentanti del Coordinamento del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- Meeting di Piattaforma:
  - *Imaging & tracing*: 28 maggio, Amsterdam
  - Vaccini: 16 giugno 2014, Amsterdam
  - ATMP: 8 ottobre 2014, Roma (Organizzato dalla Segreteria Tecnico Scientifica della Rete Italiana IATRIS)
  - *Small Molecules*: 7 novembre 2014, Barcellona
  - *Biomarkers*: 26-27 novembre 2014, Amsterdam
- Meeting del Board of National Directors:
  - 2 Aprile 2014, Amsterdam (Elezione del *Chair of Board of National Directors*)

- 11-12 Novembre 2014; Joint Meeting (Board of National Directors, Product platform Chairs e Board of Governors)

Il 3 dicembre 2014 è stato organizzato presso l'ISS il meeting dal titolo *The European Research Infrastructures in Biomedical Sciences: Translating Discoveries into Innovation and Health Promotion*. È stato prodotto un opuscolo informativo della infrastruttura EATRIS.

Per ciò che riguarda il fronte nazionale, nel corso del 2014, è stata formalizzata la Rete IATRIS attraverso la sottoscrizione dell' "Accordo Quadro per il Coordinamento delle Istituzioni italiane partecipanti al progetto europeo EATRIS" da parte di 21 istituzioni. Tale Accordo definisce gli obiettivi, i compiti e la governance della Rete. In particolare quest'ultima è costituita da due organi principali: l'Assemblea dei Partecipanti e il Comitato Scientifico. È stato nominato il coordinatore della Rete e istituito un segretariato tecnico scientifico. È stato redatto e approvato il Regolamento Attuativo della Rete IATRIS, documento a supporto dell'Accordo Quadro, e il Regolamento concernente l'Ammissione ed Esclusione di Partecipanti. Durante il 2014 sono state svolte 2 riunioni dell'Assemblea dei Partecipanti e 2 riunioni del Comitato Scientifico. Sono state create cinque *task force* relative ai prodotti: *Small Molecules*, PMTA, *Imaging*, Biomarcatori e Vaccini. È stato istituito un gruppo di esperti in IP e TT, allo scopo di agevolare le parti nella tutela della proprietà intellettuale e nell'orientamento verso il mondo imprenditoriale.

È stato elaborato e distribuito tra i partecipanti una bozza di questionario per l'inserimento di dati e informazioni da parte dei centri partecipanti, allo scopo di costruire un database della Rete. Tale database sarà il punto di partenza sia per la definizione dell'offerta in termini di servizi ed expertise, sia per valutare la potenzialità della Rete in termini di progettualità.

Il segretariato tecnico scientifico, sotto la responsabilità del coordinatore, ha svolto attività di implementazione e aggiornamento del sito web (www.iatris.it). In particolare è attivo un *front door* per assistenza e consulenza sugli aspetti regolatori ed etici riguardanti aspetti critici della ricerca traslazionale e gli studi clinici, gestito dall'ISS, un punto informativo bandi di ricerca, e un focal point su TT e IP.

L'ISS ha condotto attività di servizio per alcuni progetti pilota nazionali, lanciati nel 2011 da IATRIS, mediante la produzione di alcuni farmaci cellulari (cellule NK espanse *in vitro* e cellule dendritiche) presso l'Officina Farmaceutica FaBioCell dell'ISS stesso.

# Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza "Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia" (Passi) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e regionali e per la valutazione del PNP, dove le informazioni raccolte

devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e Province Autonome italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per un totale di circa 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle performance nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale). Per la gestione dei dati, il rilascio degli strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato, aperto a tutti.

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato Passi è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali, un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territorili di rilevazione, un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle performance raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

## Resoconto attività 2014

Sistema informativo

*Rilevazione*. La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo; ad oggi, prima della chiusura definitiva del dataset, risultano riversate nel database nazionale oltre 36.000, in linea con l'obiettivo di inizio anno. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza, nel 2014 è garantita la copertura regionale per tutte le Regioni (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con 4 su 12 Asl). Nel 2014 hanno partecipato complessivamente 137 su 147, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Alto resta il numero di ASL che partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale.

Importante è stato il lavoro di revisione del questionario 2015 che, da una parte si è alleggerito di alcune domande che avevano esaurito il loro potenziale informativo, dall'altra si è arricchito di nuove domande per sostenere il nuovo PNP 2014-2018, come il consumo di sale e di sale iodato e per monitorare i cambiamenti dei consumi del tabacco in rapporto all'evolversi del mercato, è stata infatti aggiornata la sezione sul consumo di tabacco con una nuova domanda sul consumo di trinciati.

*Monitoraggio*. Nel primo trimestre 2014 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/PA i radar con i principali indicatori di monitoraggio sulla raccolta dati 2013. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace nel migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2014 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili; ad oggi il tasso di risposta è del 88%, quello di rifiuto del 9%. Anche la qualità dei dati è ottima: un'analisi dei dati sulle mancate risposte e risposte parziali rileva che meno dell'1% è tale e analisi di coerenza interna confermano l'ottima qualità dei dati.

Network

*Formazione*. Sono stati organizzati tre workshop accreditati ECM (nove ECM per evento), rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi in cui vengono coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore. I temi trattati nel 2014:

- il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018;
- valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI;
- i framework in cui le sorveglianze si inseriscono.

Essendo i temi trasversali alla sorveglianza Passi e Passi d'Argento (dedicata alla popolazione anziana ultra65enne) i tre workshop sono stati aperti ad entrambi le reti di dei coordinatori/referenti delle due sorveglianze.

Inoltre si stanno mettendo a punto i materiali per avviare dei percorsi formativi dedicati alle reti degli operatori delle sorveglianze.

*Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici.* Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening per la stesura dei Rapporti brevi; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici. Avviate anche collaborazioni con epidemiologi esperti di "fumo" e di salute mentale e epidemiologi ambientali. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

La comunicazione dei risultati

*Web site*. Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute".
- tre schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi.
- I risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema, che guarda alle modalità adottate nella prassi per la conduzione della sorveglianza (le risorse umane dedicate, il supporto economico-istituzionale, l'aggiornamento formativo per gli operatori, le tecniche di campionamento e l'adesione al protocollo, l'utilizzo degli strumenti di monitoraggio della rilevazione, l'analisi dei dati, le forme divulgative dei risultati) tutto al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti.
- Le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM).
- Le sintesi e in contenuti, corredati ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai tre Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali.
- I lavori pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali

Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI dal territorio (ASL e Regioni).

*Comunicazione scientifica.* Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni nazionali/iternazionali:

- quattro contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (Vaccinazione antinfluenzale fra i malati cronici, Depressione, Profili di salute fra i policronici, Fumo e nuove tendenze del mercato);
- due articoli internazionali e un abstrat;
- dieci contributi nella Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2013-2014;
- tre contributi nel Rapporto breve ONS su screening oncologici;
- partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali, con comunicazioni orali e poster: AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM.

# Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: a) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e b) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno, gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento ed abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione, è organizzata una cerimonia di premiazione ed un'esposizione delle opere in ISS - che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio) ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i social network dedicati e nel sito web (www.iss.it/pega) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

### Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono continuate le attività relative all'organizzazione e alla promozione del Concorso, con

- la cerimonia di premiazione della VI edizione "Io credo", che ha avuto luogo nell'Aula Magna dell'ISS il 25 febbraio 2014, in prossimità della Giornata Mondiale delle Malattie Rare;
- l'elaborazione, in collaborazione con il Settore Attività Editoriali dell'ISS, e la divulgazione del Catalogo delle opere della VI edizione "Io credo...";
- la presentazione del Poster Pegasus, a winged horse carries hopes for rare diseases, in collaborazione con l'Ufficio Stampa e il Settore Attività Editoriali dell'ISS, nell'ambito dell'ECRD 2014: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (08-10 maggio 2014, Berlino);
- la progettazione, l'organizzazione e la promozione della VII edizione "Vivere per raccontare. Raccontare per vivere".

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e

proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

### Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 le attività del Progetto Speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/99), sono state svolte in sinergia con quanto previsto dal progetto CCM SINIACA-IDB integrandosi con i sistemi attivi a livello locale, secondo quanto previsto dalle linee di supporto delle azioni previste dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, di cui al paragrafo 3.2 (Area della Sicurezza), punti a) incidenti stradali, e punto c) incidenti in ambito domestico. Sono stati inclusi nella rete di sorveglianza i Centri AntiVeleni (CAV) partecipanti al Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose (SIEPI). Sono state, inoltre, sperimentate nuove modalità di sorveglianza degli annegamenti in acque di balneazione, a partire dalle fonti di dati correnti e dalle notizie degli organi di stampa. Nell'ambito delle attività del Progetto CCM SINIACA-IDB è stato dato impulso alle attività di controllo e prevenzione della violenza, con particolare riferimento alla violenza sulla donna e sul minore. Questo in attuazione della succitata raccomandazione europea sulla prevenzione delle lesioni e la promozione della sicurezza, la quale ha identificato come problema prioritario la prevenzione della violenza con particolare riguardo alla violenza su donne e bambini.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (*European Union Reference Laboratories* – EU-RL) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- European Union Reference Laboratory (EURL) for Escherichia coli, including Verotoxigenic E. coli (VTEC);
- European Union Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA, sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *E. coli*;

- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA);
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti.
- Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio nazionale di riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

***Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)***

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE.

Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 ma, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della normativa di riferimento, dal 2010 ha ampliato il suo campo di accreditamento con lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (*Proficiency Test*, PT) dedicate principalmente agli UE-LNR e nel condurre corsi per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per svolgere al meglio l'attività di organizzatore di prove valutative, l'EURL ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione dei materiali (liquidi, liofilizzati o congelati) aventi livelli di concentrazione di elementi chimici di interesse scelti in base a specifiche esigenze e/o esiti dei precedenti esercizi. Inoltre, per il riconoscimento da parte terza della sua qualificazione, l'EURL è accreditato dal 2010 come organizzatore di PT (ISO Guide 43-1 e poi ISO/IEC 17043). Nell'ambito dell'assistenza agli LNR, su richiesta, vengono prodotti campioni sovra numerari per rendere loro possibile l'organizzazione di PT per i laboratori ufficiali del territorio di competenza. La partecipazione degli LNR ai PT organizzati dagli EURL è obbligatoria e rappresenta un mezzo di autovalutazione per i laboratori stessi così come uno strumento attraverso il quale gli EURL analizzano livello e uniformità delle prestazioni del network e dei singoli laboratori.

L'EURL-CEFAO, esegue periodicamente azioni di follow-up e nel caso di ripetute prestazioni non soddisfacenti di un LNR informa la CE.

L'EURL fornisce inoltre assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per la quale, effettua anche la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

***Laboratorio Europeo e Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. coli***

Le infezioni da *E.coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle

infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla CE quale EURL per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione feno-genotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi***

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, l'LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- assistenza alle autorità competenti dello Stato Membro nell'organizzazione di un sistema di monitoraggio per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi, fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici e formazione del personale dell'SSN;
- assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK);
- collaborazione con i laboratori dell'SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.

***LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte***

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Reg (CE) 853/2004 e al Reg (CE) 882/2004.

Attività svolta nel 2014:

- organizzazione di un circuito a livello nazionale per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte (distribuzione di quattro campioni: tre livelli di concentrazione in fosfatasi + un bianco; 19 laboratori partecipanti);
- aggiornamento dell'equazione di conversione per la carica batterica totale con strumento a citometria di flusso per latte ovino-caprino (6 laboratori partecipanti);
- verifica dell'implementazione della retta unica di conversione del 2013 per il latte bovino (indagine per questionario);
- collaborazione con EURL-MMP (European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products) ANSES di Maison Alfort –Francia e partecipazione al workshop annuale

- partecipazione ai circuiti interlaboratorio organizzati sia dal EURL-MMP, che da AIA.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)***

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi***

Questo LNR svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

L'LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento CE 882/2004.

In tale ambito l'LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IZS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi. Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (*Official Control*).

In accordo al Regolamento CE 1831/2003 e al Regolamento CE 378/2005 (che lo designa), l'LNR è parte del *Consortium* dei LNRs con funzione di supporto all'EURL-FA (*Authorisation*) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi *Feed Additive Dossier* per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale***

L'LNR svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito.

In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 4.8.99 n°336 (G.U. n° 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96). Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato D.Lvo n° 336;

coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori dell'SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti***

L'LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

L'LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito dell' LNR offrire assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine***

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi. Nel 2014, l'LNR ha organizzato una riunione con i LU ed un *proficiency testing* relativo alla determinazione delle Fusarium tossine in campioni di farina di mais.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali***

La scrapie, Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (EST) propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratterini resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

***Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)***

Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, nel corso del 2014, il CNRB ha ricevuto 44 segnalazioni di sospetti eventi di botulismo ed analizzato i campioni biologici/alimentari correlati ai casi sospetti, inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico. Sono inoltre stati studiati sette focolai di botulismo animale che hanno coinvolto diverse specie. Nel corso del 2014 il CNRB ha collaborato con il DAV Allerta Team del Ministero della Salute per la risoluzione di un'allerta regionale, scattata in seguito ad un caso di botulismo conseguente il consumo di una zuppa di legumi e cereali di produzione industriale. Nel corso del 2014 il personale del CNRB ha fornito assistenza per il management dei casi sospetti di botulismo umano e animale a diverse strutture dell'SSN, in particolare IZS. Sono stati inoltre forniti chiarimenti sulle metodiche analitiche che il Centro mette a disposizione, nonché ceppi batterici e aliquote dell'antitossina trivalente (da utilizzare per la diagnosi dei casi di botulismo umano). Anche nel 2014 il personale del CNRB ha continuato a collaborare con le seguenti strutture dell'SSN: Centro Antiveleni della Fondazione Maugeri di Pavia; IZS del Lazio e della Toscana sezione di Roma, IZS del Piemonte, della Liguria e della Valle d'Aosta sezione Torino e Savona. Continua ad essere attiva la collaborazione scientifica con il Centro Studi Militari dell'Esercito italiano per lo studio di tecniche biomolecolari per la tipizzazione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche e per lo studio molecolare di alcuni ceppi di *C. botulinum* mediante tecniche di *Whole Genome Sequencing* e con il quale sono attive due collaborazioni finanziate. Sono infine in atto collaborazioni scientifiche con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti della Facoltà di Agraria dell'Università degli Studi di Teramo.Nell' ambito delle attività internazionali il CNRB collabora con *l'Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army* (USAMRIID), Maryland – USA; ha partecipato al 3° *Proficiency Test* Internazionale: EQuATox PT BoNT 2014.Tra il personale del CNRB è stato designato dal MAE, un esperto per conto dell' ufficio per gli affari del disarmo delle Nazioni Unite, per assistere il Segretario Generale per indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiche e batteriologiche. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca il CNRB ha attivi 2 progetti di ricerca corrente finanziati, in collaborazione con IZSVE ed IZSPLV; ha pubblicato 6 lavori su riviste nazionali ed internazionali; ha inoltre pubblicato le "Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico", presentate al Convegno "Il botulismo alimentare in Italia: riflessioni e prospettive" presso il Ministero della Salute. Inoltre, sono stati presentati poster nel corso di convegni sia nazionali che internazionali.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006***

Il reparto, già nominato LNR dal regolamento UE1981/2006 è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono l'ENGL (*European Network GMO Laboratories*) che ha lo scopo di assistere il LCR OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro *ad hoc* e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

Nel 2014 abbiamo partecipato ai due meeting annuali, e collaborato alla stesura di tre documenti tecnici: *Sample preparation procedure* (SPP); *Method performance requirements* (MPR); *Detection, Interpretation and Reporting on the presence of authorised versus unauthorised materials* (DIR). Come LNR abbiamo inoltre partecipato alla validazione di quattro metodi analitici di *screening multitarget* elaborati nell'ambito del progetto di ricerca

europeo GMOval (*real time PCR screening methods*) ed abbiamo partecipato ad un *proficiency test* organizzato dal LCR (ILC-EURL-GMFF-CT-01/14).

Nel 2015 è prevista la pubblicazione sul sito dei tre documenti di riferimento elaborati, la validazione di metodi evento specifici e di *screening*. Inoltre verranno istituiti tre nuovi *working group ENGL: Working Group on use of digital PCR for GMO and other DNA analysis (WG-dPCR); Standing Working Group on Update of Methods (SWG-UpMeth) e Working Group on Unit of Measurement (WG-UoM)*. Verranno infine organizzati dal LCR due *proficiency test*.

### Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, in base a quanto previsto dal Reg. CE 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea e ai LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito ai LNR, nel 2014, questi hanno collaborato con gli EURL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EURL ai laboratori nazionali ufficiali e al Minstero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2014, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del DSPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, Il DSPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2014.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (ad es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonchè ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

## Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e

che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: a) stabilire ed aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; b) istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento. Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

### Resoconto attività 2014

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- è proseguito l'aggiornamento del Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di Report;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2014 sono state effettuate 56 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l'attività di analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta;
- si è concluso il progetto Sistema nazionale di Allerta doping con la pubblicazione di un report;
- si è concluso il progetto 10-100-1000 che ha realizzato un'indagine sugli atleti olimpionici e il loro uso di integratori alimentari e ha distribuito depliant di sensibilizzazione sull'uso degli integratori e dei prodotti alimentari nello sport.

## OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. È il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con La WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le regioni (tranne le provincie autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi: 3,4% a livello nazionale.

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 favorenti 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 miloni 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 Ipotiroidei 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 (TVAl) 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 morbidità 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 avrebbebisogno. 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 delpersonale 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 cosidetti 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 diseguaglianze 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.encr.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 d 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 diagnosticate 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 Provincie: 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 Provincie 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 Tubercolosi 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, Unversità 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 Citta' 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 Reasearch Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonchè 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 Provincie 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, nonchè 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 preso 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

insegnanti della scuola secondaria superiore per la formazione in aula. Il progetto si componeva di quattro azioni principali: rilevazione degli indicatori UNGASS per la prevenzione dell'infezione da HIV; l'indagine è stata condotta nei luoghi di maggior aggregazione della popolazione giovanile (classe età 18-24 anni); attività di *peer education*, ovvero un'azione formativa erogata in gruppi classe di Istituti Secondari di Secondo Grado nella città di Roma, con ragazzi di età 15-17 anni, successiva alla fase di indagine sulla popolazione 18-24 anni; diffusione del contenuto dell'evento formativo tramite uno strumento multimediale condiviso con il Ministero della Salute.

*MEET "Meeting the health literacy needs of immigrant populations".*

Il CNAIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig* 2013 (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Il progetto è realizzato dal CNAIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: Oxfam Italia (Coordinatore) e *Verein Multikulturell* – due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - *Research Innovation and Transformation* – diretta dalla Dott.ssa Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; Polibienestar - *University of Valencia's Public Research Institute*; CARDET – un'organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo con sede a Cipro.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di "ESC" creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adotterà un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

*Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.*

Il CNAIDS è partner del progetto coordinato dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute.

Il Centro ha collaborato alla prima fase del progetto. L'obiettivo generale del progetto è quello di sperimentare la fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.

## Resoconto attività 2014

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

***"Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'European Centre for Disease Control (ECDC)".***

È stato messo a punto il disegno di studio e del questionario e la guida alla compilazione; sono state individuate le scuole dove svolgere gli interventi formativi e i tempi di somministrazione dei questionari stessi. Come previsto dal progetto, è stata disegnata e programmata la valutazione dell'intervento formativo. L'obiettivo della valutazione dell'azione formativa è stato quello di verificare quanto la formazione che si è attuata negli Istituti scolastici sia stata adeguata e significativa per far fronte alle esigenze di utenza e committenza. Sono stati misurati i contenuti e come siano stati appresi, compresi e assimilati (sapere, saper fare, saper essere). La metodologia di analisi dei dati è stata di tipo quantitativo. I dati raccolti mediante i due questionari sono stati imputati in un data base elettronico costruito ad hoc e sono stati analizzati utilizzando il software SPSS vers.13.0.

L'analisi quantitativa dei dati rilevati tra la popolazione giovanile è stata condotta presso il CNAIDS ed è stata mirata a definire la distribuzione socio-demografica del campione, la distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse, il grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia e i fattori associati alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell'infezione da HIV, al comportamento sessuale a rischio e all'atteggiamento stigmatizzante.

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 i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute.

In considerazione del target giovanile, oggetto dello studio, è stata realizzata la produzione di uno strumento educativo multimediale Open Mind® per le lezioni in classe rivolto alle scuole secondarie di II grado quale operazione educativa ovvero un percorso didattico finalizzato alla diffusione di conoscenza e consapevolezza circa i comportamenti sessuali da attuare per prevenire le malattie sessualmente trasmissibili, con particolare attenzione alla sindrome da immunodeficienza (AIDS). Il prodotto è scaricabile previa registrazione dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti. Grazie alle innovative metodologie didattiche, basate sulle nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT), il prodotto può essere utilizzato per lezioni extracurricolari dinamiche finalizzando il percorso formativo a una serie di obiettivi quali quello di imparare ma anche discutere, riflettere, condividere e cooperare sul tema in studio. Lo stesso materiale educativo/formativo è stato reso disponibile attraverso CD rom.

*MEET. "Meeting the health literacy needs of immigrant populations"*

Il CNAIDS ha avuto il ruolo di coordinare l'analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa, lo studio delle buone pratiche. Il Centro ha curato le linee guida per la conduzione della need analysis, dell'analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l'applicazione del modello di intervento, la redazione del documento finale di need analysis utile alla definizione del manuale di formazione dell'ESC e ai contenuti del corso di formazione, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta, la struttura del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Attraverso i propri referenti, il Centro ha partecipato alle riunioni previste dal progetto che si svolto in Arezzo, Londra e Valencia, nonché al corso di formazione per formatori svolto a Londra.

***Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.***

Il CNAIDS ha collaborato ai lavori di avvio del progetto e, in particolare, alla definizione del disegno dello studio tra cui la definizione del campione e del questionario per la rilevazione dei dati.

Il CNAIDS ha contribuito alla definizione degli obiettivi specifici tra cui quelli finalizzati alla rilevazione dei comportamenti a rischio per infezione da HIV in alcuni gruppi di popolazione (migranti e giovani) secondo gli indicatori UNGASS e a comparare i determinanti di rischio; alla determinazione dei criteri e indicatori per la verifica dei risultati raggiunti.

Nel corso dell'anno il Centro ha partecipato ai tavoli di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:

- definizione dei siti di attuazione del Progetto;
- definizione del sistema di indicatori;
- predisposizione di strumenti di raccolta dati.

# Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (ad esempio, ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie) del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati, include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poichè non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituto, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni ed assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Dal 2012 la copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

### Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2013.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 66,536 casi cumulativi di AIDS.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2013 l'incidenza di AIDS è stata 1,9 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2013 le mediane sono salite rispettivamente a 45 e 44 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione periodo di diagnosi evidenzia come il 52,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2013 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale o un tumore.

Nel 2013 poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2013 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2013 questa proporzione è stata del 68,2%.

## Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone

somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superore di Sanità. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la nota 39 pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 29 luglio 2010 (determina n. 616/2010), con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il registro informatizzato è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da Centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita Commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita Commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata ed è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacosorveglianza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara" e l'importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

L'RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

### Resoconto attività 2014

L'aggiornamento della Nota AIFA 39, pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, ha comportato la necessità di aggiornare la piattaforma web, con modifiche soprattutto nella scheda "Diagnosi".

Riguardo gli accreditamenti alla piattaforma web, è necessaria una costante attività di aggiornamento. Alla fine del 2014, 17 regioni aderiscono alla piattaforma, con un totale di 239 unità operative, corrispondenti a 162 Centri e a 323 autorizzazioni all'accesso come "Supervisori (Responsabili di UO) o Utenti". Le credenziali di accesso con il profilo di "Esaminatore Regionale" sono state attribuite a 13 commissioni regionali, per consentire la visualizzazione delle prescrizioni effettuate dai Centri della Regione stessa e a pazienti in cura presso centri specialistici di altre Regioni. Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 8846 visite, riferite a 3609 pazienti seguiti presso 76 Unità Operative. Sono proseguite elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittive per le verifiche necessarie. Inoltre sono state in corso le integrazioni dei database locali nel database nazionale dell'RNAOC che riguardano il Piemonte, di cui è pervenuto il database, la Campania e il Lazio.

Riguardo la diffusione delle informazioni, è mantenuto aggiornato il sito web dell'RNAOC ed è stata inviata una newsletter quadrimestrale a tutti i possessori di credenziali di accesso alla piattaforma web. È in stampa il volume dei rapporti ISTISAN che costituisce rapporto annuale all'AIFA, come previsto dalla Nota 39.

Nel febbraio 2014 è stato convocato un gruppo di lavoro costituito da esperti incaricati da Società Scientifiche e con la partecipazione dell'AIFA, in seguito all'esigenza, espressa da diversi rappresentanti delle Commissioni Regionali, di disporre di uno strumento di consultazione, aggiornato delle conoscenze scientifiche sull'uso del GH in patologie non previste dalla Nota 39. Il gruppo ha prodotto un documento da sottoporre alla Conferenza Stato-Regioni e alle autorità competenti e da diffondere attraverso l'RNAOC (sito web e newsletter). L'RNAOC è stato anche chiamato a partecipare al gruppo di esperti che collabora con la CTS dell'AIFA per l'elaborazione della nuova Nota 39.

Nel 2014 è stato attivato il corso FAD, accreditato ECM per 24 crediti, "Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita all'RNAOC", provider l'ISS, che ha durata di 16 ore ed è riservato agli operatori sanitari accreditati alla piattaforma web dell'RNAOC. Obiettivo del corso è di fornire le indicazioni per una compilazione corretta e completa della scheda di segnalazione, che rappresenta uno strumento indispensabile di farmacosorveglianza, come richiesto dall'AIFA.

## Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazionedegli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. L'HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il *follow up* delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari - l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

## Resoconto attività 2014

È in fase di lavorazione il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla Mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È in fase di lavorazione la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È stato attivato, attraverso apposita delibera, un accordo di collaborazione con la ASL di Latina per l'implementazione del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella stessa area in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori. Questa nuova attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto di Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari da una parte, e quelle del Registro Tumori dell'area Latina dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali patologie cronico-degenerative della popolazione adulta italiana in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari utilizzerà il software per i registri di popolazione degli eventi cardiovascolari che è stato sviluppato e messo a punto dal reparto nell'ambito delle attività del Progetto *EUROMED-A population-based AMI Register*: *assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations*, coordinato dall'ISS nell'anno precedente. Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

L'esperienza dell'ISS, come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari, già riconosciuta e richiesta per il coordinamento del Progetto EUROMED, che ha consentito di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia, come paese dell'area mediterranea.

Ha inoltre fruttato il coordinamento del *Working Package 8 - Platform for population based registries for chronic diseases* del Progetto Europeo BRIDGE. Il WP8 ha l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione.

I dati e la metodologia del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari sono stati presentati presso l'IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed S.R.L. di Pozzilli nell'ambito del progetto REMOLIC-REte MOLisana dell'Ictus Cerebrale: Prevenzione e Continuità Assistenziale.

Nell'ambito dei registri di popolazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS.

# Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale ed i centri deputati alla cura e al follow up dell'ipotiroidismo congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPC del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio ed il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia.

L'IC infatti è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni

si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurne l'incidenza.

Il Registro, inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening ed il management clinico del bambino con IC (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese.

## Resoconto attività 2014

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi condotte sui dati del Registro hanno evidenziato un netto miglioramento, in tutte le Regioni, dei tempi di intervento che riguardano la diagnosi e la presa in carico del bambino con IC. Tuttavia, sebbene si siano ridotte fortemente le differenze tra nord centro e sud del Paese, ancora permane una maggiore efficienza nelle regioni del nord rispetto al centro e al sud (valore mediano dell'età all'inizio della terapia periodo 2009-2010: 17 giorni al Nord, 21giorni al Centro e al Sud). Inoltre, in collaborazione con la SIMMESN, è stata condotta un'indagine conoscitiva sull'adeguamento, da parte dei vari Centri di Screening, alle Linee Guida Internazionali sulle procedure dello screening neonatale per l'IC. Tale indagine ha mostrato come vi siano ancora diversi Centri che non hanno adeguato le loro procedure di screening agli standard internazionali e come sia necessaria un'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. È stato inoltre concluso lo studio finalizzato alla individuazione dei fattori che, negli ultimi 10-15 anni, hanno contribuito maggiormente all'incremento dell'incidenza dell'IC osservata in tutto il mondo. Lo studio ha dimostrato che non solo il miglioramento delle capacità diagnostiche, grazie all'avanzamento tecnologico dei

sistemi di dosaggio del TSH neonatale che rappresenta il test primario per lo screening dell'IC, ma anche la maggior frequenza e la maggior sopravvivenza dei nati pretermine, che hanno un elevato rischio di forme sia permanenti che transitorie di IC, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza della patologia che oggi si attesta intorno a 1:2000 nati vivi (forme permanenti più forme transitorie che necessitano comunque un trattamento per almeno i primi 3 anni di vita). È stato, inoltre, messo in evidenza come le variazioni demografiche dovute ai flussi migratori, nonché il diverso stato nutrizionale iodico che si rileva nei diversi Paesi, contribuiscano a spiegare la relativa variabilità tra paese e paese. In tale ambito è stato completato lo studio finalizzato all'analisi del trend dell'incidenza di forme permanenti di IC nella PA di Bolzano, dove dai primi anni '80 viene condotto con successo un programma di iodoprofilassi, e nel resto d'Italia dove solo nel 2005 è stato introdotto un programma di iodoprofilassi su scala nazionale. L'analisi dei dati (periodo d'osservazione 1987-2006) ha evidenziato come il trend dell'incidenza di IC si sia mantenuto stabilmente più basso a Bolzano rispetto a quello osservato nel resto d'Italia, dimostrando come si possa realizzare prevenzione primaria per l'IC se si stabilisce un adeguato intake di iodio a livello di popolazione. Infine, è stata realizzata la tredicesima edizione del convegno nazionale "L'Ipotiroidismo Congenito in Italia".

# Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione ed impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall' analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici ed ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie ed i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

## Resoconto attività 2014

L'attività di conferma diagnostica del laboratorio è stata pubblicata nel notiziario sopra citato. In aggiunta a tale attività lo scorso anno abbiamo inoltre effettuato cinque confronti genomici mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphism* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT) di casi di legionellosi in cui ci è stato possibile ottenere il ceppo umano ed i ceppi ambientali isolati dalla possibile fonte di infezione.

Uno di tali confronti è stato relativo ad un'impiegata che ha contratto legionellosi con gravi sequele e che aveva contratto la malattia in ambito lavorativo, presumibilmente lavandosi i denti. Questo interessante caso è stato presentato con comunicazione orale dal titolo *Varicella-zoster virus and Legionella pneumophila co-infection in a middle-aged mother in good health condition* al congresso dell'ESGLI dal 17-19 settembre 2014, Barcellona.

Un altro confronto genomico è stato eseguito in relazione ad un'epidemia in atto a Piacenza, dove ad oggi si sono verificati 36 casi, in cui è stato chiesto il nostro parere di esperti in una riunione che si è tenuta il 4 giugno 2014 presso la sede della regione Emilia Romagna. Due ceppi, isolati da due casi nosocomiali verificatisi nel 2014, si sono mostrati identici ai ceppi ambientali che sono stati isolati dall'impianto idrico dell'ospedale. Quest'analisi ha spiegato l'origine dell'infezione dei due casi, tuttavia rimangono ancora ignote la/le fonte/i di infezione degli altri casi comunitari.

In merito al *cluster* epidemico di otto casi di legionellosi di Bresso (MI), siamo stati messi a conoscenza di alcune azioni intraprese dall'autorità sanitaria locale e abbiamo dato il nostro contributo attraverso la distribuzione di un questionario per indagini epidemiologiche e suggerimenti sulla diagnosi. Abbiamo inoltre tipizzato i ceppi ambientali provenienti da abitazioni e un ceppo umano, ma non è stato possibile risalire ad alcuna fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua acquistati alla PHE di Londra. Abbiamo completato lo studio sulla possibile presenza di un ceppo endemico a Molveno e abbiamo preparato un manoscritto dal titolo *A Legionella pneumophila clone present in a Italian restricted area possibly responsible for many cases of travel associated Legionnaires' disease over a period of 26 years* sottomesso a "Epidemiology and infection". Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono state posticipate al 2015.

Abbiamo iniziato uno studio comparativo per la diagnosi di legionellosi su secrezioni respiratorie attraverso il metodo colturale, PCR real time, con metodo *in house* e con kit commerciale, in collaborazione con il laboratorio di riferimento regionale per la diagnosi di legionellosi dell'Emilia Romagna e il laboratorio del Policlinico di Verona. I dati preliminari sono sati presentati attraverso un poster dal titolo *Comparison of two real time PCR assays to detect legionella DNA in clinical samples* al Congresso dell'ESGLI sopra citato.

Sempre in quest'ultimo congresso è stato presentato con presentazione orale lo studio di analisi attraverso *microarray* di parte dei ceppi clinici e ambientali presenti nella nostra collezione dal titolo *Semi-supervised domain adaptation approach for development of microarray-based data prediction models of L. pneumophila strains*". Come riportato in precedenza purtroppo non è stato possibile trovare un fattore di correlazione tra i ceppi clinici e ambientali.

# Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti.

Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e

Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n.118 G.U. n.75 del 31-3-2003.

## Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 245 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 245 segnalazioni sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 245 nuove segnalazioni: MCJ certa in 38 casi, MCJ probabile in 82 casi, MCJ possibile in 19 casi, casi genetici in 7 casi, altra diagnosi in 99 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 16 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- dieci dei 245 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: un caso di CJD certa, due casi genetici, due casi MCJ probabile sporadica e cinque casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (un caso di encefalopatia da HIV, un caso di sospetta encefalite paraneoplastica o autoimmune, un caso di sospetta encefalopatia post-ipossica o da ipoperfusione in corso di shock aanafilattico, un caso di cui è in corso l'esame anatomo-patologico e un caso in osservazione); uno dei dieci casi è stato visitato dal neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 17 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 16 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuate sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (http://www.iss.it/rncj/index.php) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (http://www.eurocjd.ed.ac.uk/);
- sono stati segnalati al Centro Nazionale Sangue due casi di donatori segnalati al Registro con sospetto di MCJ per informazioni sull'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2014;

- sono stati elaborati due pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 7 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal D.M. del 12 marzo 2003, GU n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 101 esami su liquor e 91 esami su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2014;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel liquor con l'esecuzione del primo ring trial coordinato dall'Univerità di Edimburgo;
- si è continuata la collaborazione con l'Università di Verona e l'ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria. Sono stati eseguiti ed analizzati nove brushing della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio.

# Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere;

- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed attualizzare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani all'European IVF Monitoring consortium (EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e tramite quest'ultimo all'International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige ed invia entro il 28 febbraio di ogni anno la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno.
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, con l' obiettivo della formazione di sistemi di rete per l' assistenza globale.

## Resoconto attività 2014

- Attività in ambiti istituzionali
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati;
- preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2013;
- predisposizione di schede per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013);

- risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- Attività di comunicazione
- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web www.iss.it/rpma;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;
- partecipazione a numerosi convegni scientifici nazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA;
- partecipazione attraverso l'invio di lavori scientifici a convegni internazionali rivolti alla PMA.
- Attività di formazione
- Realizzazione di tre corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino.
- Attività di ricerca
- Riunioni con andrologi e ginecologi per l'aggiornamento e l'implementazione delle variabili presenti nella scheda di raccolta dati del Registro, riguardo alla introduzione dei cicli di PMA con donazione di gameti;
- censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico;
- gestione e monitoraggio del progetto di ricerca "Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine";
- collaborazione al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale;
- implementazione ed aggiornamento dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it.

# Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari consente di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie, e stabilire se ein quale misura tale co-morbidità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia ed un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

L'RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 26.000 a fine 2014) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del Dna.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni del Friuli Venezia Giulia con più di 8.000 abitanti. Circa 3.500 coppie di gemelli di tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il linkage ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all'RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri (*International Network of Twin Registries*) finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "La Sapienza" si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale ed internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: in primis, il DL.vo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del DL.vo 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, DL.vo 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/03).

## Resoconto attività 2014

*Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale enessere pscologico*

Continua l'attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. In Friuli Venezia Giulia è stato ultimato il reclutamento dei gemelli per lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono stati pubblicati due studi sulle relazioni tra la personalità e tratti schizofrenici e autistici. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen) e sull'associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca.

*Allergie*

Sono state prodotte e pubblicate per la prima volta le stime meta-analitiche delle componenti genetica ed ambientale della sclerosi multipla. Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori ed allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. In particolare, è stata completata l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline.

*Neonatologia/Pediatria*

Si è conclusa la fase di analisi dati epidemiologici e genetici di uno studio volto a stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad

assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita (studio MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per circa un terzo di queste. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici. Sono stati analizzati e sottoposti per la pubblicazione i dati sulle infezioni respiratorie precoci, stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

*Biobanking. Privacy e Etica della ricerca*

Nel 2014 è stata effettuata l'analisi e pubblicati i risultati di una indagine KAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori dell'RNG su *endpoints* quali: preferenze rispetto al consenso informato, opinioni rispetto alla tutela dei dati personali e dei campioni, accesso ai dati sanitari senza uno specifico consenso e impatto della normativa privacy sulle attività di ricerca epidemiologica, attitudine alla donazione per la ricerca. Ulteriori dati sulla conoscenza delle biobanche e sui concerns dei potenziali donatori relativamente a comunicazione dei risultati, uso dei campioni, benefit della ricerca, ecc. sono stati analizzati e sono in corso di pubblicazione.

*Invecchiamento*

Sono state completate le analisi dello studio sull'aterosclerosi e pubblicati alcuni risultati su riviste internazionali a medio/alto impact factor. È stato possibile confermare il ruolo determinante dell'età nello sviluppo di tratti aterosclerotici e definire che i fattori genetici hanno un effetto moderato sui tratti esaminati, il contributo delle esperienze e abitudini condivise dai gemelli è marginale, la componente ambientale non condivisa spiega una porzione non trascurabile della variabilità dei fenotipi studiati . Durante il 2014 è terminata la seconda fase dello studio, per cui coloro che hanno partecipato nel 2009 sono stati sottoposti nuovamente a visite ed esami ecografici.

*Comunicazione*

È stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dall'RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan dell'RNG sul social network facebook.

# Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art.3 del DM n. 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del D.M. 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da

malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Attività di divulgazione:
  - comunicazioni orali:
    - La Rete e Registro Nazionale Malattie Rare. Le malattie rare in Abruzzo. 1° edizione. 1 marzo 2014, Università degli studi G. d'Annunzio, Chieti.
    - National and European politics for rare diseases. 8th International Meeting Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 04-05 aprile 2014, Genova.
    - Esplorando il registro nazionale delle malattie rare. DETERMINAZIONE RARA. 07-08 marzo 2014, ISS, Roma.
    - The Italian RD registry. EPIRARE Workshop. EPIRARE Workshop, 04-05 marzo 2014, ISS, Roma.

- Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento, 09 giugno 2014, Ministero della Salute, Roma.
- Il Registro delle Malattie Rare. Malattie Rare ed Ereditarie in Nefrologia. I Incontro. Dalla Ricerca all'ambulatorio, 29 novembre 2014, Ospedale Sandro Pertini, Roma.

- Pubblicazioni.

– Integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare l'RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).

– Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell'allegato 1 del DM 279/2001con il sistema di classificazione ORPHANET.

# Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (ad esempio in termini di accesso all'acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale, evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra paesi diversi come

pure all'interno dei singoli paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

L'ISS, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico del Servizio Sanitario Nazionale non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2014 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, nel Nord e nel Sud del mondo.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

Alcune aree sono state nel tempo prioritarie per l'ISS. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali WHO sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato anche i difficili studi per mettere a punto un vaccino contro l'AIDS e una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa (quella che si occupa del "come fare") in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto *Dream*) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia. Va infine ricordato che l'ISS ha anche partecipato in modo molto attivo alle attività italiane nel Fondo Globale, del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive - che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo - sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio alla lotta alla tubercolosi e alla malaria - tra l'altro l'ISS ha anche "vinto" due importanti progetti della *Bill & Melinda Gates Foundation* - e la ricerca sulle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed

economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempi il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

*Il nuovo concetto di Salute Globale e il ruolo del'ISS*

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo di Helsinki (1964) sono passati 50 anni. Da quella data la salute è divenuta il diritto fondamentale di ogni individuo che pone le Nazioni e gli organismi internazionali di fronte al perseguimento della salute dei propri cittadini intesa come lo stato di completo benessere psichico, fisico e sociale dell'uomo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale. La Costituzione Italiana indica la salute quale diritto fondamentale dell'individuo, garanzia per la collettività e strumento necessario di convivenza e civiltà.

Soprattutto in questo particolare momento storico caratterizzato da una complessa contingenza internazionale, scosso da un articolato contesto economico-finanziario, da mai risolte questioni geopolitiche e da processi migratori di enorme portata, i sistemi sanitari nazionali mantengono l'obiettivo del massimo livello di salute della popolazione da raggiungere, comunque, con risorse limitate e in contesti sociali e urbani assai diversi dove la multiculturalità, con la ricchezza di valori e esperienze che porta con sé, è realtà e fattore di equilibrio imprescindibile. In questo quadro così articolato e quotidianamente nuovo e complesso, i sistemi sanitari nazionali promuovono gli interventi in grado di contrastare i fattori di rischio sociali e ambientali, per garantire la promozione della salute e la prevenzione delle malattie, fornire le cure, l'assistenza e la riabilitazione e per tutelare il benessere psicofisico della popolazione con progetti adeguati alle aspettative di un sistema sociale in rapida evoluzione.

Nelle ultime decadi si è verificato un miglioramento complessivo del quadro della salute globale, ma i successi non sono stati uniformi. In particolare, la riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile non è in linea con le mete stabilite dagli Obiettivi del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG), mentre nell'Africa subsahariana la lotta all'AIDS, alla tubercolosi e alla malaria ha ottenuto risultati inferiori alle attese. Le disuguaglianze socioeconomiche nella salute sono in crescita sia tra paesi a diverso livello di sviluppo che in quelli dove le differenze sono meno marcate; i cambiamenti climatici globali, l'instabilità politica e i conflitti armati costituiscono gravi minacce per la salute. I sistemi sanitari dei paesi a basso reddito non riescono a far fronte ai bisogni essenziali delle popolazioni mentre risulta critica la situazione del personale sanitario, come medici e infermieri, decimato da crisi sociali di lunga data, dalla situazione igienico-sanitaria e dalle violenze interetniche, da impegnare nelle emergenze.

L'azione congiunta di Associazioni, Organizzazioni e Enti Internazionali ha portato al miglioramento complessivo dello scenario sanitario mondiale ma in maniera non uniforme. Il costante impegno delle principali organizzazioni internazionali in ambito sanitario (WHO, UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNIFEM, UNRWA, UNHCR, CICR, FICROSS, UNDP), ha sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della

Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati *Roll Back Malaria e Stop TB*; l'adesione all'*International Financing Facility for Immunizations* (IFFIm) che finanzia l'attività della *Global Alliance for Vaccine and Immunizations* (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato *Advanced Market Commitment* (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli *highlight* della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

È per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

## Resoconto attività 2014

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono stati:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- Rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale.

Nel corso del 2014 sono stati portati avanti o conclusi i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. In particolare, il Dipartimento ha ultimato la sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; la *partnership* con diversi centri di ricerca africani su aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, costruendo un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale, CASA). Il Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e, soprattutto, l'EDCTP.

# Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie sopratutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine ed il controllo e affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive" SIMID, nel 1985 il Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio consente quindi una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e delle IgM anti-Delta, i markers sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento on-line da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

## Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, in particolare in termini di networking con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. La promozione del SEIEVA alle ASL che al momento non aderiscono è stata portata avanti attraverso riunioni di lavoro con i referenti regionali e di ASL della sorveglianza delle malattie infettive. Ad oggi partecipano al SEIEVA 150 ASL cui afferisce circa il 76% della popolazione nazionale, un campione che pur non essendo esaustivo dell'intera realtà, offre un dato soddisfacente in termini di completezza, accuratezza e tempestività di diffusione.

Lo sviluppo del sistema informativo SEIEVA e la promozione dell'utilizzo della piattaforma di inserimento web è continuata e attualmente 130 delle 150 (86,7%) ASL partecipanti trasmettono regolarmente attraverso questo strumento.

Nel corso dell'anno è proseguita la raccolta, il controllo e l'analisi delle segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo, con particolare riferimento all'incidenza per data e luogo di insorgenza dei sintomi, età e sesso dei casi e la valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.

I principali risultati della sorveglianza, in termini di tassi annuali di incidenza e analisi dei fattori di rischio, per l'anno 2013 e relativi al periodo 1985-2013, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA, per il quale, peraltro, è iniziato un importante processo di riprogettazione e aggiornamento, alla luce anche del fatto che il protocollo SEIEVA è stato revisionato nel dettaglio nel corso del 2014.

I dati sono stati inoltre estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/Tessy per contribuire alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna. Attraverso i dati del SEIEVA, in Italia era stato osservato un eccesso di casi di epatite A già a partire della fine del 2012 e pertanto identificato il focolaio epidemico.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2014 è continuata l'attività del Progetto di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. È un progetto triennale approvato dal CCM in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano. In particolare nel corso del 2014 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E nei centri che hanno aderito al progetto.

# Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree: 1) Attività e programmazione, 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) Emovigilanza.

La macroarea 1) Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) e, dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e private. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea 3) Emovigilanza si articola nella sorveglianza

epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al CNS, coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto (*eXtensible Markup Language,* XML) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso on-line e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la governance del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

## Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA.

Sono state trasferite le informazioni raccolte con il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle ST (ex artt.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD.Lvi 207 e 208 del 6 novembre 2007" relative alle anagrafiche delle articolazioni organizzative dei ST e delle UdR associative. Inoltre, le anagrafiche dei ST, delle UdR e di tutte le relative articolazioni organizzative sono state integrate con informazioni relative a autorizzazioni e accreditamenti.

La sezione "Produzione e consumo" è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2014 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzionalità monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di

coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico. È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili e all'emovigilanza anno 2012.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari.

# Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 35 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics*, 2013) ed il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio, le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS).

Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perchè la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo).

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 μg)

o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo ed immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata recentemente completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open label*, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso ed ancora in corso di analisi, hanno confermato l'innocuità ed immunogenicità del vaccino in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali, sottotipo di virus circolante.

Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV ed ISS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione e l'utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione ed una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

## Resoconto attività 2014

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basato sulla proteina Tat, nel corso del 2014 è proseguito uno studio osservazionale presso otto centri clinici italiani per l'estensione del *follow-up* dei pazienti HIV+ in terapia HAART arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori 3 anni. Inoltre, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012.

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un "Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da 3 componenti: 1) rafforzamento del servizio sanitario sudafricano in siti selezionati; 2) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP; e 3) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche dello studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010 e completato nel 2013, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di

risposte anticorpali anti-Tat in individui sudafricani HIV+, in HAART o *naïve* alla terapia, e per valutare lo status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), e volto alla valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana. Subito dopo la chiusura dello studio è stata richiesta alle autorità competenti l'autorizzazione alla conduzione di uno studio osservazionale (ISS T-003 EF-UP) per poter estendere di ulteriori sei mesi il monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV è stato completato in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di Fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV deleta del dominio V2 (ISS P-002).

## Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, Article 83 – Bruxelles, 26/9/2012), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS (ISS) è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali, con il coordinamento del CNESPS in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, sotto la direzione dell'ISS. Comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente due volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il

Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia Autonoma di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano dieci regioni (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Puglia, Provincia Autonoma di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1 luglio 2013 è disponibile, per le regioni che non possiedano un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e provincie autonome sono responsabili del linkage tra le Sdo e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21 giugno 2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la Provincia Autonoma di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con L.R. n.4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della L221/2012 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

## Resoconto attività 2014

Il Dizionario RIAP-DM è stato costantemente aggiornato includendo nuovi listini e fornendo ai fabbricanti un ritorno informativo sulla qualità dei dati trasmessi controllati attraverso un apposito algoritmo che ne ha permesso il confronto con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi. La problematica della tracciabilità mediante codice a barre è stata attentamente analizzata. Nella situazione attuale l'utilizzo dei codici a barre può essere considerato solo in contesti circoscritti. La procedura per l'interrogazione del Dizionario RIAP-DM attraverso webservice è stata resa disponibile alle regioni partecipanti. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati aggiornati includendo la modalità fissazione e una descrizione più puntuale degli interventi. È stato impostato il tracciato record per la spalla. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e

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 perchè 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 *xenografi* 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/Bl);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/Bl-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 producenti 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/Bl).
- 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 traferimento 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 il 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-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali 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 cardiochirurgia

Il Progetto "Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane" (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie 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 cardiochirurgica, 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 cardiochirurgia (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 cardiochirurgici 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 cardiochirurgie 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 cardiochirurgia 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 ralizzazione 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) : ≥80%;
- tempestività dell'indagine epidemiologica ( % di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): ≥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 cheratocongiuntivite, 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 eesposizione 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 collaborzione con l'Università di Messina e con l'Accademia delle Scienze buulgara; 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.16/2015/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. 2della 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);

- un ulteriore importo di € 2.000.000,00, in conformità con quanto indicato all'art. 8bis L. n. 166/2010 di conversione del D.L. n. 135/2010.
- A tale importo si aggiunge una maggiore entrata di € 170.842,65 realizzatasi nel corso dell'anno.

In merito al Centro Nazionale Sangue:

sullo stanziamento del relativo capitolo di entrata, è stato iscritto l'importo di € 1.767.093,27 (determinato, anch'esso, sulla base della predetta riduzione).

Il finanziamento previsto per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue, ai sensi della L. n. 219 del 2005 risulta pari ad € 2.500.000,00. A tale importo si aggiunge una maggiore entrata di € 2.601,47 realizzatasi nel corso dell'esercizio finanziario.

* * *

Nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto, risultano, in previsione della spesa, lo stanziamento per il finanziamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche (ai sensi della L. n. 46 del 6 aprile 2007), pari a € 463.368,00 e quello per il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (ai sensi della L. n. 40 del 19 febbraio 2004), pari a € 152.591,00.

* * *

Tra le altre voci di entrata è ricompresa, inoltre, la somma per i servizi a pagamento resi a terzi dall'Istituto, per un accertamento complessivo corrispondente a € 3.364.658,04, di cui è stato riscosso l'importo di € 2.983.264,67 e per cui - nella voce relativa altri proventi ed entrate diverse - è stata accertata la somma di € 825.866,89 (riscossa per € 504.259,54).

Tali importi costituiscono una significativa risorsa del bilancio dell'Ente in quanto realizzano una posta attiva non vincolata, utilizzabile, pertanto, per incrementare ulteriormente il finanziamento statale.

Sono stati, inoltre, accertati gli importi (sui pertinenti capitoli di entrata di parte corrente) relativi ai proventi derivanti da brevetti e cessioni di Know How (€ 80.554,58) e alle entrate per IVA (€ 596.618,76).

* * *

**Quanto alle Entrate in conto capitale** (Titolo II) sono alimentate dalle risorse derivanti da più fonti quali quelle della UE, del MIUR, del Ministero Affari Esteri e del Ministero della Salute.

In quest'ultima voce vanno compresi non soltanto i fondi c.d. dell'1% della "ricerca corrente" e della "ricerca finalizzata", ma anche quelle derivanti da attività e progetti affidati all'Istituto. Tutta l'attività progettuale si sviluppa in sostanziale aderenza alle finalità istituzionali che l'Ente persegue, per cui le relative risorse sono state considerate aggiuntive a quelle strutturali.

Nell'ambito delle entrate di competenza, dall'entità degli importi accertati, emerge come – a fronte di un'ulteriore contrazione del finanziamento c.d. "strutturale" - nel 2014 si sia verificato un significativo incremento delle entrate in conto capitale, derivanti dai progetti e dalle convenzioni, per i quali si è già avuto modo di sottolineare la natura di "risorsa aggiuntiva" dei relativi finanziamenti.

Nell'ottica di un ulteriore miglioramento dell'equilibrio economico-finanziario del bilancio dell'Istituto, si è prefissato quale ulteriore obiettivo per l'anno 2015, la rinegoziazione delle commesse c.d. di servizio, i cui contributi dovranno necessariamente essere "contabilizzati" secondo criteri di contabilità analitica.

* * *

**Quanto alle spese di competenza,** si rappresenta che, nell'anno 2014 (escluse le partite di giro pari ad € 118.191.124,95), il totale delle somme impegnate risulta pari ad € 153.716.740,91 e il totale delle somme pagate ammonta ad € 137.551.626,65.

**Quanto alle spese correnti**, si evidenziano gli interventi predisposti dall'ente, volti alla razionalizzazione e al contenimento della spesa, così come previsto dalla normativa di riferimento.

A tal proposito si rappresenta che la spesa sostenuta per relazioni pubbliche, convegni, mostre e pubblicità, per spese di rappresentanza e spese per acquisto ed il noleggio di autovetture non ha superato i limiti di spesa imposti dalla normativa in parola.

Si fa, inoltre, presente che, secondo quanto disposto dal decreto legge 4 luglio 2006, n.233, convertito in legge 4 agosto 2006, n. 248 (legge Bersani e successiva Legge del 6 agosto 2008 n.133) l'Istituto ha operato una riduzione del 30% rispetto alla spesa sostenuta nell'anno 2005 per alcuni organi (Comitato Etico, Commissione Farmacopea Ufficiale, Commissione valutazione Farmaci di fase I e Servizio di valutazione e controllo strategico).

Anche la spesa per gli organi collegiali è stata adeguata (secondo quanto disposto dall'art. 6 del decreto legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito con L. 30 luglio 2010, n. 122) applicando una riduzione del 10%, dei compensi e gettoni corrisposti agli organi di indirizzo, direzione e controllo.

Dall'entità degli importi riferiti alle spese di competenza impegnate in conto capitale, viene evidenziata una sensibile e costante riduzione dell'andamento della spesa "corrente", *trend* che si prevede di migliorare in ragione del progressivo accentramento dell'attività amministrativa dell'Istituto, con i criteri già individuati in sede di approvazione del bilancio di previsione per l'anno 2015.

In tale azione di contenimento dei costi, un ruolo significativo sarà, altresì, svolto dagli emanandi regolamenti di organizzazione e di contabilità.

**Gestione economica 2014:**

Per quanto riguarda la **valutazione dell'andamento della gestione**, nell'esercizio 2014

| | |
|---|---|
| relativi a contenziosi con personale dell'Ente, precedenti al 2014, tuttora pendenti in II grado | |
| Risultato economico anno 2014 | + 1.719.578 |

Il Conto Economico evidenzia un significativo decremento del "Totale costi della Produzione", passati da Euro 164.176.335 sostenuti nel 2013 ad Euro 160.539.023 sostenuti nel 2014, con un risparmio di Euro 3.637.312.

A tal proposito preme sottolineare che il "Totale dei Costi della Produzione" (confrontati con il "Valore della produzione – ricavi") rappresentano il risultato intermedio della gestione cosiddetta "caratteristica" dell'Ente, cioè i costi (ed i ricavi) tipici della normale attività di funzionamento.

Orbene, non può non notarsi ad una più attenta lettura, che la contrazione del "Totale dei Costi della Produzione" registrata nel 2014 rispetto all'anno 2013, è ancor più significativa di quanto numericamente appare, considerato che nei Costi di Produzione dell'anno 2014 è contenuto l'Accantonamento di oneri per contenzioso da controversie lavoro di Euro 2.531.800, che, in caso di confronto con il dato dell'anno precedente, va sterilizzato.

Dunque la diminuzione del "Totale dei costi di Produzione" dell'anno 2014, rispetto al dato del 2013, è in realtà più elevata, e pari a Euro 3.637.312 + Euro 2.531.800 = Euro 6.169.112.

Ciò, a testimonianza dell'azione di *governance* dell'Ente durante la fase commissariale, in particolare nell'attuazione di politiche di contrazione della spesa, e di contrasto alla riduzione dei finanziamenti provenienti dal Bilancio dello Stato e quelli derivanti dall'attività progettuale.
E' inoltre stata implementata l'azione volta a ridurre i costi sostenuti per l'acquisizione di beni e servizi attraverso il monitoraggio delle procedure di approvvigionamento dei beni in parola utilizzati dai responsabili dei CRA e delle procedure per gli acquisti centralizzati al fine di migliorarne l'efficacia.

Acquisito il parere del Collegio dei Revisori, riportato nei verbali n. 222, 223 e 224.

**DISPONE**

di approvare il rendiconto generale dell'Istituto per l'anno finanziario 2014, così composto:
Gestione finanziaria 2014:
conto consuntivo del bilancio con annessa situazione amministrativa e determinazione dell'avanzo;
scritture contabili relative agli incassi ed ai pagamenti fatti nell'anno in conto competenza e in

conto residui; saldo di cassa alla chiusura dell'esercizio; decreti di accertamento dei residui attivi sia degli esercizi precedenti sia dell'esercizio di competenza; decreti di disaccertamento dei residui attivi per i quali non sussiste più l'obbligo di incasso; decreti di impegno dei residui passivi per i quali sussiste l'obbligo di pagamento; decreti di disimpegno residui passivi per i quali non sussiste più l'obbligo di pagamento; tabelle di equiparazione SIOPE;

Bilancio di esercizio 2014: conto economico; stato patrimoniale; conto economico dell'attività commerciale; nota integrativa.

Secondo le modalità rappresentate nelle tabelle e nei documenti allegati che costituiscono parte integrante della presente determina.

IL COMMISSARIO
*Prof. Gualtiero Ricciardi*

Roma li 30 APR 2015

# Generalità

## 1. Quadro normativo di riferimento

L'Istituto è organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e collabora con il Ministero della Salute all'elaborazione e attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; fornisce, inoltre, consulenza al Ministro della Salute, al Governo e alle Regioni in materia di tutela della salute pubblica e svolge attività di consulenza del Governo e delle Regioni per la formazione dei rispettivi piani sanitari.

Svolge direttamente attività di ricerca scientifica nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale, promuove programmi di studio e di ricerca anche in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale e sperimentazioni cliniche e sviluppi tecnologici di avanguardia, in collaborazione con gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere, stipula convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con enti, istituti ed organismi pubblici o privati, nazionali ed internazionali.

Svolge, inoltre, controlli nell'ambito dei compiti istituzionali e a fronte di specifiche richieste del Ministero della Salute o delle Regioni. Tali controlli riguardano farmaci, vaccini, dispositivi medici, prodotti destinati all'alimentazione e presidi chimici e diagnostici. L'Istituto esegue, altresì, accertamenti ispettivi, controlli di Stato e analitici, accertamenti e indagini igienico-sanitarie in relazione all'ambiente. Si occupa di misurare e vigilare sulla prevalenza, incidenza e mortalità delle principali patologie. Vigila in materia di attività trasfusionale e di produzione di plasma, coordinando le attività tecnico-scientifiche.

L'Istituto svolge, inoltre, attività finalizzata al reperimento e alla raccolta strutturata delle informazioni tecnico-scientifiche attraverso il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali.

L'Istituto progetta, sviluppa e organizza attività di formazione e di aggiornamento in materia di sanità pubblica per le esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, assicurando le proprie competenze tecniche e scientifiche.

Con il regolamento di organizzazione adottato con D.P.R. 20 gennaio 2001 n. 70, sono stati disciplinati struttura e funzioni dell'Istituto ed è stata riconosciuta la natura di ente pubblico non economico.

Alla luce della citata disposizione l'Istituto ha acquisito, dunque, autonoma soggettività, perfezionandosi, in tal modo, il distacco dello stesso dall'Amministrazione Centrale dello Stato. Questo mutato panorama legislativo ha comportato la nascita in seno all'Istituto di un'autonoma struttura organizzativa di tipo contabile, precedentemente gestita dalla Ragioneria generale

dello Stato. Nel definirne la struttura e le funzioni, il D.P.R. n.70/2001 ha, infatti, riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare, sottoponendolo alla vigilanza del Ministro della Salute.

A seguito del D. Lgs. n. 106/2012, concernente la riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della salute (che prevede, tra l'altro, al Capo I, artt. 1/8, il riordino dell'Istituto Superiore di Sanità), è stato elaborato lo "Statuto" dell'Istituto Superiore di Sanità ed approvato con decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e Finanze, in data 24 ottobre 2014 (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale in data 18 novembre 2014, che ne ha fissato la decorrenza al 17 dicembre 2014). Tale norma ha abrogato parzialmente la normativa mantenendo, tuttavia, in vigore i regolamenti in essere, al fine di consentire l'ordinaria attività dell'Ente.

Nel corso dell'esercizio 2014 – a seguito della situazione di disavanzo di competenza verificatasi negli esercizi finanziari 2011 e 2012 e confermata anche nell'esercizio finanziario 2013 - con provvedimento del 10 luglio, il Ministro della Salute, di concerto con quello dell'Economia e delle Finanze, ha disposto il commissariamento dell'Istituto ai sensi dell'art. 15 del D.L. n. 98/2011, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 111/2011. Tale norma al comma 1-bis, prevede che "... nei casi in cui il bilancio di un ente sottoposto alla vigilanza dello Stato (....) presenti una situazione di disavanzo di competenza per due esercizi consecutivi, i relativi organi, ad eccezione del collegio dei revisori dei conti o sindacale, decadono ed è nominato un commissario".

## 2. Gli Organi e l'organizzazione

Il DPR n. 70 del 2001 ha individuato quali organi dell'Ente:

- Il Presidente;
- Il Direttore Generale;
- Il Comitato scientifico;
- Il Consiglio di amministrazione;
- Il Collegio dei revisori.

Alla luce delle modifiche introdotte dal D.lgs. n. 106/2012 sopra richiamato, disciplinate con lo statuto di cui al precitato D.M. 24 ottobre 2014, sono stati individuati quali organi dell'Ente:

- Il Presidente;
- Il Consiglio di amministrazione;
- Il Comitato Scientifico:
- Il Collegio dei revisori dei conti

Il Direttore generale è, invece, responsabile della gestione; con i regolamenti di organizzazione e di struttura (da adottarsi ai sensi del più volte citato statuto), saranno individuate e disciplinate le attività e le modalità dell'area operativa-amministrativa e dell'area operativa tecnico-scientifica.

## 3. L'assetto contabile

Lo statuto ha, altresì, previsto l'adozione di un regolamento amministrativo – contabile; nelle more della relativa adozione continua ad essere operativo il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003, ("Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità"). Quest'ultimo disciplina le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile dell'Istituto, le modalità per l'acquisto di beni, servizi o forniture, le modalità per la stipula di convenzioni, contratti ed accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali.

La disciplina amministrativo-contabile contenuta nel regolamento sopra richiamato sancisce, al capo VI, intitolato "Rendiconto generale", che le risultanze della gestione dell'esercizio sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale).

L'obbligo della "doppia" rendicontazione, finanziaria e economico-patrimoniale, è ribadito anche nelle disposizioni contenute nel D.P.R. 27 febbraio 2003 n. 97, con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975 n.70".

## 4. Rendiconto 2014

Il Rendiconto Generale relativo all'anno 2014, costituisce il documento in cui sono evidenziati i risultati della gestione del suddetto esercizio; quest'anno presenta un carattere "particolare", essendo elaborato nel contesto del Commissariamento dell'Istituto Superiore di Sanità disposto - come già ricordato - ai sensi e per gli effetti dell'art. 15, co. 1 bis del D.L. n. 98 del 2011 (convertito in L. n. 111 del 2011) – dai competenti Ministri della Salute e dell'Economia con proprio provvedimento del 10/06/2014.

La già ricordata approvazione dello "Statuto" dell'Istituto Superiore di Sanità ha abrogato parzialmente la normativa precedente, mantenendo, tuttavia, in vigore i previgenti regolamenti, al fine di consentire le ordinarie attività dell'Ente. In particolare, ai fini che qui interessano e come già evidenziato, l'Istituto Superiore di Sanità, per quanto riguarda il regolamento di contabilità, a far data dal gennaio 2004, ha uniformato la disciplina dello stesso a quanto previsto dal D.P.R. n. 97 del 2003 per la gestione contabile-amministrativa degli enti pubblici.

Tutto ciò premesso, anche per l'anno 2014, si è continuato ad attribuire ai Dipartimenti e Centri Nazionali, già dotati di autonomia scientifica, amministrativa e di gestione, la qualità di Centri di Responsabilità Amministrativa (C.R.A.). Ai predetti C.R.A., nell'attuale modello organizzativo, si affiancano il Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale ed il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali che hanno, invece, esclusivamente natura di centro di costo.

Per l'anno 2014, la gestione delle risorse finanziarie – così come deliberato dal Consiglio di Amministrazione pro-tempore in sede di approvazione del bilancio preventivo per l'anno 2014 - è stata svolta in maniera decentrata. Si sono, infatti, demandate ai singoli C.R.A. (anche per le attività di ricerca finanziate con progetti di ricerca e/o convenzioni) le attività relative ad acquisti di beni, servizi e missioni.

Sono state, invece, gestite e realizzate, in maniera centralizzata, la fase dell'accertamento delle entrate e della contestuale assunzione degli impegni, nonché la gestione dei trasferimenti e degli incarichi di collaborazione.

Analogamente, sono stati gestiti centralmente gli stipendi, gli acquisti di rilevante entità e l'adesione alle procedure concorsuali indette da Consip, i lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria, anche in base all'organizzazione delle Direzioni Centrali.

## 5. Fatti di rilievo dell'esercizio

Con Decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze del 10 luglio 2014 è stato disposto, come già ricordato, il commissariamento dell'Istituto Superiore di Sanità ai sensi e per gli effetti dell'art. 15, co. 1bis del D.L. n. 98/2011 (convertito in L. n. 111/2011). Contestualmente, è stata dichiarata la decadenza degli organi dell'Istituto al momento in carica, ad eccezione del collegio dei revisori dei conti. Sempre con tale provvedimento si è, inoltre, nominato il Commissario straordinario assegnando allo stesso i poteri demandati dal previgente ordinamento agli organi di amministrazione dell'Ente.

***

Con la Disposizione Commissariale n. 3 del 5 agosto 2014 è stato approvato lo Statuto dell'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'art. 2 D.lgs. n. 106/2012, così come modificato alla luce delle osservazioni formulate dal Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato. Lo Statuto è stato, successivamente, approvato con decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e Finanze, in data 24 ottobre 2014, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale in data 18 novembre 2014, che ne ha fissato la decorrenza al 17 dicembre 2014, abrogando parzialmente la normativa precedente.

***

In conformità con quanto disposto dalla L. 190/2012 (Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità della pubblica amministrazione), l'Istituto si è dotato di un Piano di prevenzione della corruzione, che è stato adottato dal Consiglio di Amministrazione dell'Ente, nella seduta dell'11 febbraio 2014.

In una prima stesura, il Piano medesimo ha fatto riferimento alla individuazione delle aree potenzialmente a rischio di corruzione presso gli uffici amministrativi in cui si articola l'Ente.

E' stato successivamente adottato, con Disposizione Commissariale n. 31 del 18/12/2014, un aggiornamento del Piano *de quo* estendendo le operazioni di mappatura delle aree a maggior rischio di corruzione alle Strutture scientifiche in

cui l'Ente si articola, procedendo alle riepilogazione degli indici di rischio delle attività di ricerca, controllo, e consultive istituzionalmente demandate all'Istituto Superiore di Sanità.

Per quanto riguarda gli obblighi in materia di trasparenza, così come individuati dal D.lgs. 33/2013, l'Ente ha proceduto all'adeguamento del proprio sito istituzionale alle prescrizioni dettate dall'allegato "A" del Decreto n. 33, rispettandone le relative indicazioni.

La uniformazione del sito medesimo alle prescrizioni dettate in tema di pubblicità delle informazioni relative alla Amministrazione è stata caratterizzata dalla necessità di individuare, congiuntamente con il competente Settore informatico, le soluzioni pratico-operative e tecniche per dare al sito dell'Istituto la nuova configurazione (nella sezione dedicata alla trasparenza).

Gli adempimenti in tema di trasparenza, oltre al necessario ed ineludibile adeguamento del sito istituzionale dell'Ente, hanno visto il Consiglio di Amministrazione dell'Ente adottare nella seduta dell'11 febbraio 2014 l'aggiornamento del Piano triennale per la Trasparenza ed integrità, nel quale sono riportate le principali innovazioni introdotte in tema di trasparenza.

***

Nel corso del 2014, a seguito del parere favorevole espresso dall'Autorità Nazionale Anticorruzione con Delibera n. 96/2014 del 18/06/2014, è stato nominato l'Organismo Indipendente di Valutazione (OIV) dell'Istituto; lo stesso è stato insediato dal commissario straordinario in data 10 settembre 2014 concludendosi, così, un percorso iniziato nel giugno del 2013.

Quale primo adempimento, l'OIV ha provveduto all'esame per la necessaria validazione della relazione della Performance dell'Istituto (relativa all'anno 2013).

* * *

## 6. Gestione progetti

In materia di gestione dei progetti, si evidenzia che, con Disposizione Commissariale n. 10 del 16 settembre 2014, sono state approvate le regole di partecipazione e gli obblighi contrattuali previsti ed impartiti dalla Commissione Europea per la partecipazione al nuovo Programma Quadro dell'UE, per il finanziamento della ricerca ed innovazione, denominato HORIZON 2020, in conformità di quanto previsto dal Regolamento Comunitario n. 1291/2013.

Con Disposizione Commissariale n. 12 del 20 ottobre 2014 è stata approvata la Convenzione Quadro tra l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e le Istituzioni di ricerca italiane, tra cui l'Istituto, che avrà durata quinquennale ed è finalizzata alla regolamentazione degli obblighi complessivi posti a capo delle parti vincitrici dei bandi indetti dall'AIRC annualmente. Tale convenzione disciplina le regole di gestione del contributo finanziario erogato e concesso, le modalità di rendicontazione e le regole di proprietà intellettuale, oggetto del bando annualmente indetto dall'AIRC stessa.

La partecipazione dell'Istituto ai vari bandi sia nazionali che internazionali impone, inoltre, il rispetto di regole di rendicontazione tipiche di una contabilità analitica. Si è proseguito nell'iniziativa di attivare procedure che possano consentire l'esatta determinazione di tutti i costi diretti che contribuiscono alla realizzazione degli specifici progetti di ricerca finanziati. In particolare, si evidenzia come la determinazione del costo del personale avvenga attraverso l'utilizzo del sistema di gestione delle presenze (TIME-WORK), le cui rilevazioni sono riportate in "time-sheet" che consentono all'ufficio competente di quantificare il costo del personale strutturato da imputare sui progetti, in proporzione al tempo dedicato ad essi.

Le procedure di trasferimento all'estero di risorse finanziarie per lo svolgimento di specifici progetti di ricerca continuano ad essere gestite, su specifici conti, dai responsabili scientifici dei singoli progetti e da referenti amministrativi nominati con decreti direttoriali ai quali spetta il compito di rendicontare con tempestività le spese sostenute agli uffici competenti di questo Istituto. In tal modo, si è avuto modo di esercitare un puntuale controllo sulla corretta gestione amministrativa-contabile ed una continua verifica della rispondenza dei saldi da sommarsi a quello della Tesoreria, affinché le disponibilità detenute sul circuito bancario, fuori dalla Tesoreria statale, non superino, nel loro complesso, il limite del 3% delle entrate correnti.

## 7. Attività di gestione

Per l'anno 2014 si è ritenuto opportuno – come già evidenziato - continuare ad affidare ai singoli Centri di Responsabilità – individuati nei Dipartimenti e Centri (anche per le attività di ricerca finanziate con progetti e/o convenzioni) - la gestione delle sole risorse relative ad acquisti di beni, servizi e missioni.

Di conseguenza, si è mantenuta centralizzata la fase dell'accertamento delle entrate e la contestuale assunzione degli impegni, nonché la gestione dei trasferimenti e degli incarichi di collaborazione.

Allo stesso modo sono state gestite centralmente le procedure concernenti la corresponsione degli stipendi al personale dipendente, gli acquisti di rilevante entità, ivi compresi quelli effettuati utilizzando il "canale Consip", i lavori di *manutenzione ordinaria e straordinaria. Le predette attività funzionali sono state* svolte dai competenti uffici delle unità tecnico-amministrative dell'Istituto, tenendo in debito conto l'articolazione e l'organizzazione delle predette Direzioni centrali, articolate in conformità al combinato disposto di cui agli articoli 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003 sull'organizzazione dell'Istituto e successive modifiche.

In fase di valutazione dell'andamento della gestione nel 2014, si è addivenuti alla necessità di ridurre a € 40.000,00 l'ambito di autonomia, anticamera della predisposizione di diverse misure di gestione che possano risultare più incisive in fase di contenimento dei costi.

* * *

Per quanto concerne il movimento delle risorse del conto corrente di Tesoreria Centrale verso il conto corrente bancario presso il Tesoriere si sottolinea che lo stesso è avvenuto per mezzo dell'invio all' I.G.E.P.A. di richieste di prelevamento fondi (Allegato C della circolare n. 41 del 29 settembre 2003).

Tale richiesta, come sopra citato, ha costantemente tenuto conto della necessità di rispettare il limite del 3%, fatti gli opportuni controlli contabili, anche tenendo conto dei saldi dei conti correnti aperti fuori dalla Tesoreria. La richiesta di prelevamento fondi, inoltre, è stata utilizzata per dare corso ai pagamenti verso l'Erario dello Stato, Enti Locali ed Istituti Previdenziali concernenti il versamento di imposte, tributi e contribuzioni assistenziali e previdenziali. Detta ultima modalità è stata conseguente al recepimento della risoluzione dell'Agenzia delle Entrate e delle contestuali circolari operative

dell'I.G.E.P.A..

* * *

Sono stati sviluppati nei diversi aspetti le relazioni con l'Istituto Tesoriere e verificato il buon andamento delle stesse, riservandosi di avviare nel corso del prossimo anno di gestione il passaggio in produzione della procedura in parola. Tale passaggio si integrerà, nel prossimo futuro, con il processo previsto anche sul fronte passivo della dematerializzazione già in essere in ambito di fatturazione attiva già in vigore dal giugno del corrente anno.

Nel corso dell'anno, infine, è stata perfezionata, in apposito ambiente di test la procedura relativa alla gestione del mandato informatico e dei relativi documenti a supporto, opportunamente dematerializzati.

***

## 8. Azioni per il riequilibrio economico – finanziario

In un'ottica di riequilibrio della situazione economico-finanziaria dell'Istituto, si è reso indispensabile ridefinire le fattispecie incidenti sulle entrate, con particolare riferimento agli istituti del c.d. *overhead* e del c.d. tariffario.

Gli interventi di seguito individuati, sono stati elaborati in base al vigente assetto economico-finanziario; gli stessi saranno oggetto di ridefinizione successivamente all'adozione di un sistema di contabilità e di controllo di gestione, che determinerà criteri uniformi, comparabili e oggettivi.

* * *

## 9. Rideterminazione over head

I contributi e i corrispettivi che l'Istituto riceve da enti esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca (attraverso la stipula di contratti e

convenzioni[1]) vengono interamente destinati alla copertura dei costi diretti aggiuntivi generati dallo svolgimento della ricerca. L'attività in esame determina, tuttavia, anche un'ulteriore quota di costi indiretti, legati all'utilizzo della struttura dell'Istituto, che oggi viene recuperata, solo in minima parte, attraverso la richiesta di rimborso all'ente finanziatore di una quota di spese generali (c.d. *overhead*) le cui percentuali sono state - a suo tempo – individuate con delibera del CdA pro – tempore nel 2011.

Nell'attuale situazione dell'Ente, in ragione sia del lasso di tempo intercorso dall'adozione della predetta delibera, che della necessità di incrementare le entrate dell'ente, per compensare parte degli elevati costi di gestione, si è reputato indispensabile procedere all'aumento delle percentuali dell'istituto in questione in misura del 5%.

Tale scelta è stata, altresì, determinata dalla necessità di individuare risorse aggiuntive per il bilancio, per riequilibrare le costanti e continue riduzioni derivanti dalle varie manovre di "*spending review*". Le risorse così recuperate, potranno - nelle more di una completa attuazione della pianificazione organizzativa e strutturale - essere destinate ad un improcrastinabile aggiornamento delle apparecchiature e degli impianti, oramai obsoleti e non sempre idonei a garantire efficaci risposte alle varie istanze rivolte all'ente.

Né, in tale prospettiva, possono sottacersi i notevoli costi sostenuti dall'ente stesso per mantenere in efficienza le proprie strutture edilizie ed impiantistiche, anch'esse in situazioni critiche, che necessitano di ulteriori interventi radicali.

Parallelamente alla manovra di incremento delle entrate, si sta, infatti, predisponendo un ormai, indifferibile intervento di "riorganizzazione" degli spazi e degli impianti, col doppio scopo di ridurre i costi e di aumentare l'efficienza della struttura. Tale intervento, costituirà oggetto di azioni nel corso del 2015.

Si riportano di seguito i costi sostenuti – nell'ultimo biennio – per la sola gestione ordinaria, ripartita per macro aggregati economici.

---

[1] Da ultimo, ai sensi dell'art. 2, lett. a) e dell'art. 20 del combinato disposto Decreto Ministeriale 24 ottobre 2014 (*Approvazione dello Statuto dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 2 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106*).

| **Immobili, impianti e apparecchiature** | **Importo** |
|---|---|
| Manutenzione ordinaria | € 8.300.000,00 |
| Manutenzione straordinaria | € 4.200.000,00 |

Qui si rileva come tali costi siano stati finalizzati esclusivamente al "minimo mantenimento" della struttura; va, altresì, rilevato come da anni non siano stati effettuati investimenti sia per il parco apparecchiature (la cui vetustà comporta il significativo aggravio di costi) che per le stesse infrastrutture (l'edificio principale risale al 1934), con conseguente perdita di competitività anche a livello di presentazione progetti.

* * *

## 10. Aggiornamento tariffario

Nella ricordata finalità di riequilibrio dei costi, è stato attivato, nel 2014, un processo di aggiornamento del tariffario attualmente vigente[2], sulla base di una ricognizione dei servizi resi dai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto.

La stessa è stata così articolata:

1. elenco dei servizi che da tempo non vengono più erogati dall'ISS e la relativa motivazione;
2. verifica ed eventuale correzione della descrizione del servizio;
3. aggiornamento o inserimento, ove non presente, del riferimento normativo;
4. verifica della congruità della tariffa esistente (mediante il confronto con eventuali tariffe aggiornate di servizi analoghi erogati da altri Enti nazionali e internazionali e/o eventuale rivalutazione dei costi sostenuti);
5. nel caso di congruità della tariffa esistente, valutazione dell'eventuale adeguamento della tariffa sulla base del già ricordato indice ISTAT dei prezzi al consumo (da maggio 2010 a giugno 2014 : +7,6%).

[2] Secondo quanto disposto dall'art. 20, lett. f) e j) del già citato Decreto Ministeriale 24 ottobre 2014.

Tale ricognizione - che è stata preceduta da un incontro con i rappresentanti dei Dipartimenti, Centri Nazionali e Servizi – ha avuto, altresì, come scopo la verifica delle principali problematiche collegate alla gestione delle

tariffe, anche al fine di individuare le soluzioni operative utili a garantire una idonea gestione dei relativi servizi.

Nel corso della stessa si è proceduto, inoltre, al riesame dei costi di quest'ultimi alla luce degli incrementi dei fattori produttivi e della richiesta del mercato, anche al fine di salvaguardare la capacità competitiva dell'Istituto in ambito europeo. Di conseguenza, si è ritenuto opportuno non recepire in maniera acritica le proposte di incremento delle tariffe, verificando le stesse in maniera compartiva. Ciò in quanto un aumento poco ponderato e non rapportato al mercato europeo avrebbe potuto rendere marginale il ruolo svolto dall'Istituto.

Diversa è stata la situazione per i Dipartimenti e Centri Nazionali ove vi è stata proposta di incremento per le tariffe con percentuali diverse a seconda della posizione monopolistica rivestita dall'ente.

La suddetta azione di ricognizione, supportata anche da elementi di contabilità analitica, ha evidenziato l'opportunità di procedere alla:

a) rivalutazione delle attuali tariffe;
b) individuazione di eventuali "nuovi servizi".

Il processo in parola ha determinato l'adozione della Disposizione Commissariale n. 24 del 4 dicembre 2014 che ha approvato il nuovo tariffario dei servizi a pagamento effettuati dall'ISS.

***

## 11. Attivazione task-force

Nelle more dell'adozione dei già ricordati regolamenti di riordino (di cui allo statuto adottato con D.I.M. 24.10.2014), il commissario ha deliberato, nel mese di dicembre 2014, l'attivazione di tre gruppi tecnici (Task Force) per migliorare l'azione dell'Istituto nell'ottica del raggiungimento dell'equilibrio di bilancio.

In particolare sono stati costituiti:

A. Il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il controllo di gestione e la contabilità economico patrimoniale;

B. Il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il coordinamento dei progetti ed il trasferimento tecnologico;

C. Il Gruppo tecnico per le problematiche inerenti la sicurezza e la logistica.

**A. Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il controllo di gestione e la contabilità economico patrimoniale.**

Tale gruppo nasce dalla valutazione del dato per cui all'interno dell'Istituto devono convivere:

1. - La contabilità finanziaria che si realizza, nel rispetto dei principi della contabilità di Stato e degli enti pubblici, in base al principio della competenza finanziaria. Ha finalità autorizzatorie, è rivolta al controllo delle disponibilità di spesa esistenti ed i suoi riepiloghi consentono di verificare l'equilibrio finanziario dell'Istituto nel suo complesso e di ogni singolo Centro di Responsabilità Amministrativa.
2. La contabilità economico-patrimoniale che si svolge secondo il metodo della partita doppia e registra le variazioni subite dal patrimonio per effetto della gestione, i costi e i proventi, in base al principio della competenza economica. Classifica gli elementi contabili per natura. I riepiloghi delle registrazioni di contabilità economico-patrimoniale consentono, alla chiusura dell'esercizio, la determinazione dei risultati economici consuntivi e della consistenza del patrimonio dell'Istituto, nel suo complesso.
3. La contabilità analitica per centri di costo che ha primariamente lo scopo di supportare le analisi economiche volte alla verifica del miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza della gestione. La contabilità analitica classifica i costi e i proventi in base alla loro destinazione. I riepiloghi delle registrazioni di contabilità analitica consentono, in corso d'anno e a fine esercizio, di determinare i risultati economici consuntivi con riferimento ai Centri di costo.

L'utilizzo della contabilità economico-patrimoniale permette quindi di:

- fornire le informazioni relative all'andamento economico dell'Istituto per supportare i processi decisionali di utilizzo delle risorse disponibili e il raggiungimento degli obiettivi prefissati (efficienza ed efficacia della gestione nell'utilizzo delle risorse);
- consentire l'attivazione di meccanismi di decentramento, attraverso la chiara definizione delle responsabilità nell'utilizzo delle risorse;

- consentire una visione pluriennale e prospettica dei fenomeni economici (dati previsionali annuali e pluriennali, dati consuntivi) così da facilitare gli orientamenti e le scelte direzionali;
- rendere trasparenti le informazioni sull'andamento della gestione;
- consentire il controllo preventivo dell'utilizzo delle risorse e il monitoraggio dell'equilibrio economico, patrimoniale e finanziario della gestione dell'Ente

**B. Gruppo tecnico per le problematiche inerenti il coordinamento dei progetti ed il trasferimento tecnologico**

Ha come obiettivo il coordinamento dei progetti afferenti all'ISS; la sua istituzione è anticipatoria di una disciplina regolamentare che definisca principali attività, ambiti di azione, strumenti, modalità operative, nonché le procedure di presentazione delle proposte progettuali.

Scopo ultimo di tale coordinamento è dare impulso alla partecipazione dei ricercatori dell'Istituto ai bandi di finanziamento regionali, nazionali, europei ed internazionali, offrendo un supporto informativo e, di orientamento giuridico e metodologico.

Saranno, tra l'altro, predisposte le procedure armonizzate per il coordinamento delle proposte progettuali dei ricercatori dell'Istituto.

L'attività del gruppo si articolerà:

- nel supporto tecnico nella definizione dei contratti e gestione dei diritti di proprietà intellettuale intendendosi per questi ultimi: il diritto morale (personale ed inalienabile) dell'inventore di essere riconosciuto autore dell'opera o ideatore della ricerca, e del diritto patrimoniale (trasmissibile e disponibile) connesso allo sfruttamento economico del risultato della propria attività;
- nello svolgimento di servizi atti alla valorizzazione dell'invenzione (supporto al project management e al project financing per le fasi di prototipazione e ingegnerizzazione, ecc.), deposito di domande di brevetto, ricerca di partner per lo sfruttamento commerciale dei brevetti;
- nello svolgimento di servizi per la creazione di nuove imprese ad elevato contenuto tecnologico (spin-off), previa definizione delle nuove "linee-guida" modificative di quelle ad oggi vigenti;
- nello svolgimento di servizi di informazione e di aggiornamento costante sui progetti realizzati, in corso di realizzazione e potenzialmente attivabili, attivazione di canali di comunicazione con associazioni di categoria, imprese ed enti pubblici presenti sul territorio.

C. **Gruppo tecnico per le problematiche inerenti la sicurezza e la logistica,** individuato nell'ambito di una riorganizzazione "logistica", finalizzata ad una razionalizzazione degli spazi e al connesso miglioramento dell'ambiente di lavoro con obiettivo articolato in due fasi:

1. Ricognizione dell'attuale situazione organizzativa e logistica;
2. Proposte di riallocazione delle attività, tecnologie e impianti, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse).

Più in particolare, lo stesso declinerà la propria attività mediante:

I. L'esame e definizione globale delle problematiche relative alla sicurezza e alla logistica, al fine di garantire il massimo livello possibile di sicurezza a tutti gli operatori dell'Istituto e la migliore funzionalità;
II. L'equa ed efficiente proposta della distribuzione degli spazi e delle tecnologie (apparecchiature, impianti, etc.), con indicazione presuntiva dei relativi costi;
III. La programmazione degli acquisti in un'ottica di riaccentramento;
IV. La predisposizione dei relativi programmi di gestione e/o manutenzione;

V. La realizzazione di economie di scala (in tale ottica va anche ricompreso l'accorpamento delle apparecchiature scientifiche, l'eliminazione di tutte le duplicazioni con conseguente miglioramento delle possibilità di investimento e l'eliminazione delle criticità emerse nel citato Documento di Valutazione del Rischio).

## 12. Rendiconto 2014

Le risultanze della gestione finanziaria ed economico-patrimoniale – sono redatte ai sensi di quanto previsto dagli artt. 33 e seguenti del Decreto 24 gennaio 2003 "Regolamento concernente la disciplina amministrativa e contabile dell'Istituto Superiore di Sanità" e dagli artt. 38 e seguenti del D.P.R. n. 97 del 27 febbraio 2003 "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975, n.70".

La gestione finanziaria è rendicontata come di seguito rappresentato:

**Conto consuntivo** comprende:

l'esposizione della gestione delle entrate e delle spese, secondo la stessa struttura del preventivo finanziario gestionale, distintamente per unità previsionali di base e per capitoli, partitamente per competenza e per residui.

**Situazione amministrativa**

1. Al conto consuntivo è annessa la situazione amministrativa, la quale deve evidenziare:

- la consistenza di cassa all'inizio dell'esercizio, gli incassi ed i pagamenti complessivamente fatti nell'anno in conto competenza ed in conto residui ed il saldo alla chiusura dell'esercizio;
- il totale complessivo delle somme rimaste da riscuotere (residui attivi) e da pagare (residui passivi) alla fine dell'esercizio;
- l'avanzo o il disavanzo di amministrazione.

Al conto consuntivo sono, altresì, allegati:

- i decreti di disimpegno relativi ai residui passivi per i quali non sussiste più l'obbligo di pagamento;
- i decreti di disaccertamento relativi ai residui attivi per i quali non sussiste più l'obbligo di incasso;
- le variazioni dei residui attivi e passivi e il riaccertamento dei residui al 31/12/2014 redatti in conformità con quanto previsto dall'art. 41, c. 7, del D.P. 24 gennaio 2003 (Regolamento di contabilità dell'Istituto Superiore di Sanità) e dall'art. 40, c.4, del D.P.R. 27 febbraio 2003, n. 97 (Regolamento di contabilità degli Enti Pubblici), che costituiranno oggetto di apposita e motivata deliberazione dell'Organo di vertice.

**La gestione economico-patrimoniale** è rendicontata mediante:

- il conto economico, redatto secondo le disposizioni del codice civile, dà dimostrazione dei risultati economici conseguiti nell'esercizio 2014;
- lo stato patrimoniale relativo all'esercizio 2014 in cui vengono evidenziate le attività e passività finanziarie e patrimoniali, le variazioni derivanti dalla gestione del bilancio o da qualsiasi altra

causa, redatto secondo lo schema dell'art. 2424 del codice civile, per quanto applicabile;

- la nota integrativa che evidenzia i criteri di valutazione utilizzati nella redazione del bilancio di esercizio, l'analisi delle voci dello stato patrimoniale, la spiegazione delle voci del conto consuntivo.

* * *

PAGINA BIANCA

# RELAZIONE DEL COLLEGIO DEI REVISORI

PRE - C - 311/15
28/4/2015

Al Collegio dei Revisori
Sede

Si dichiara, ai sensi dell'art. 41, co 1 del D.L. n. 66 del 2014 (convertito in legge n. 89 del 2014) che – per l'esercizio finanziario 2014 - l'indicatore annuale di tempestività dei pagamenti dello scrivente Istituto è pari a 9,9 gg., così come risultante dalla sottoindicata tabella:

**Indicatore dei tempi medi di pagamento - E.F. 2014**

| Totale giorni intercorsi tra la data di insorgenza del diritto al pagamento (regolare esecuzione) e la data emissione mandato | Totale fatture ricevute relative a transazioni commerciali (acquisto di beni e servizi) | Indicatore di tempestività dei pagamenti |
|---|---|---|
| 13.390 | 1.350 | 9,9 |

Si trasmette, altresì, ai sensi della norma predetta, il prospetto delle fatture il cui pagamento è avvenuto oltre i termini previsti dal D.lgs. n. 231 del 2002 e s.m.i.. Al riguardo, si è, altresì, verificato che una significativa percentuale dei ritardi è dovuta a ragioni "fisiologiche" imputabili a irregolarità contrattuali e/o fiscali rilevate, rispettivamente, in fase di esecuzione della prestazione e nella relativa documentazione amministrativa-contabile.

Le misure già adottate per contenere al massimo le criticità riscontrate (alcune delle quali già individuate nella relazione al bilancio di previsione per l'anno 2015) sono le seguenti:

1. riduzione del limite di autonomia dei Centri di Responsabilità Amministrativa;
2. accentramento delle attività amministrative in tema di spese per beni e servizi, per ottimizzare la programmazione della spesa (parzialmente già in atto ai sensi del D.L. n. 66

28.4.15

del 2014) con la correlata individuazione – mediante accorpamenti – di possibili economie di scala;

3. progressiva centralizzazione delle procedure di verifica e pagamento delle forniture di beni e servizi;
4. attivazione del sistema di fatturazione elettronica, anche al fine di ridurre i tempi di lavorazione dei documenti contabili.

Tutto ciò premesso, si ritiene che gli elementi sopraindicati consentiranno di rispettare l'ulteriore riduzione dei tempi e modi di pagamento previsti dalla normativa in esame a far data dal 2015.

Il Legale Rappresentante
Prof. Gualtiero Ricciardi

IL DIRETTORE
DEGLI AFFARI AMMINISTRATIVI
E DELLE RISORSE ECONOMICHE
*Dott.ssa Rosa Maria Martoccia*

PAGINA BIANCA

# BILANCIO CONSUNTIVO

## Situazione amministrativa

Il conto delle entrate e delle spese dell'esercizio finanziario 2014, in termini di competenza, presenta i seguenti risultati sintetici:

| | |
|---|---|
| *Fondo di cassa al 01.01.2014* | € 41.912.297,86 |
| *Totale entrate riscosse* | € 281.614.777,91 |
| *Totale uscite pagate* | € 282.108.903,61 |
| *Fondo di cassa al 31.12.2014* | € 41.418.172,16 |

L'avanzo di amministrazione risulta, così, costituito:

| | | |
|---|---|---|
| *€ 41.418.172,16* | | *(Fondo Cassa Finale)* |
| *€ 42.827.977,65* | + | *(Residui Attivi)* |
| *€ 37.703.297,57* | - | *(Residui Passivi)* |
| *€ 46.542.852,24* | = | *(Avanzo di Amministrazione)* |

In fase di redazione del bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2015, approvato con disposizione Commissariale in data 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.

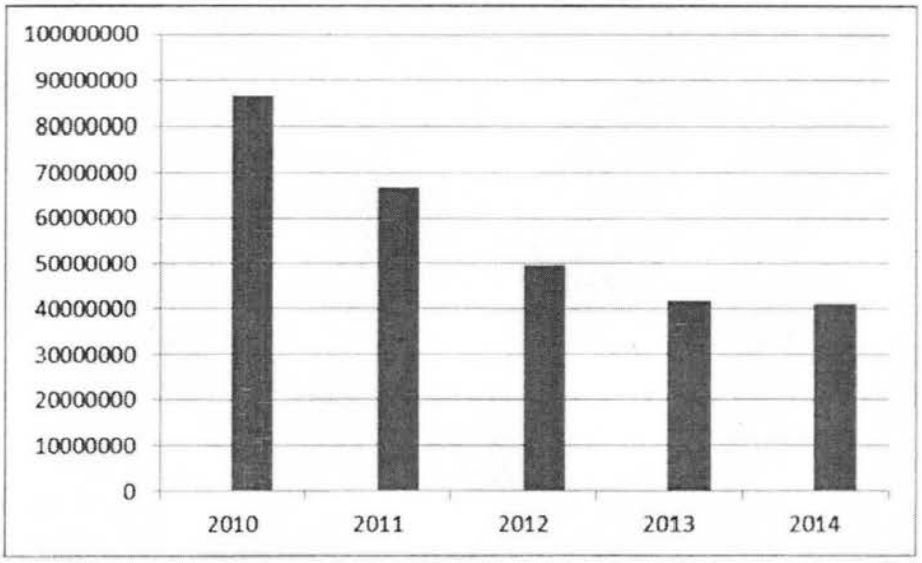
Pertanto, poiché l'avanzo di amministrazione al 31 dicembre 2014 risulta pari ad € 46.542.852,24, si rappresenta che la quota non utilizzata ammonta ad € 6.880.538,83 di cui € 4.884.259,33 vincolati nella riassegnazione.

Dalla rappresentazione dei dati sopra indicati, emergono elementi di significativa rilevanza che di seguito si evidenziano.

Quanto alla situazione amministrativa

1) **consistenza della cassa** per la prima volta, a far data dal 2011, non risulta ridotta nel corso dell'esercizio; la stessa infatti, pari a € 41.912.297,86 all'1.1.2014, risulta al 31.12.2014 pari a € 41.418.172,16 (con una riduzione rispetto al 31.12.2013 solo del 1,18%) dato ben diverso da quello registrato in passato, come individuato nella tabella di seguito riportata.

| Esercizio Finanziario | CASSA FINE ESERCIZIO |
|---|---|
| 2010 | 86.820.835,15 |
| 2011 | 66.646.950,16 |
| 2012 | 49.674.280,63 |
| 2013 | 41.912.297,86 |
| 2014 | 41.418.172,16 |

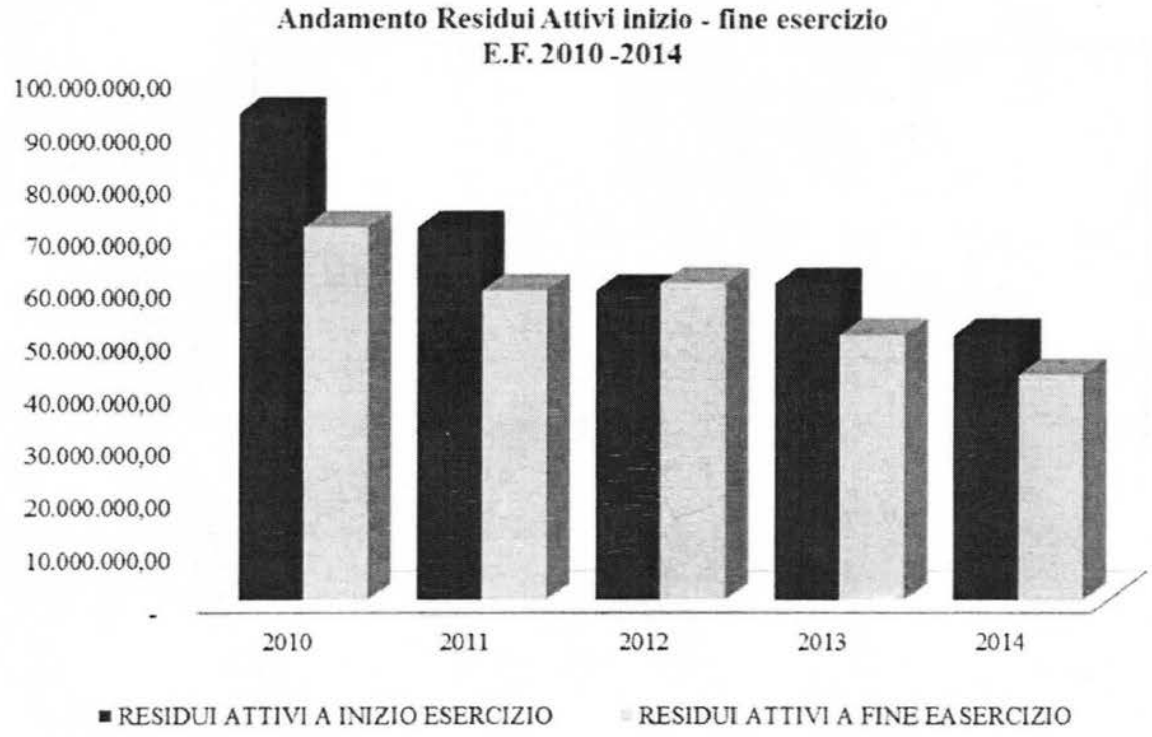



Tale dato "connota" anche la **consistenza dei residui** (sia attivi che passivi), che risultano (anche in ottemperanza a quanto raccomandato dalla Corte dei Conti nella relazione sul controllo della gestione) significativamente ridotti.

Di ciò è data evidenza nelle sotto indicate tabelle e nella relativa elaborazione grafica:

RESIDUI ATTIVI E.F. 2010 – 2014

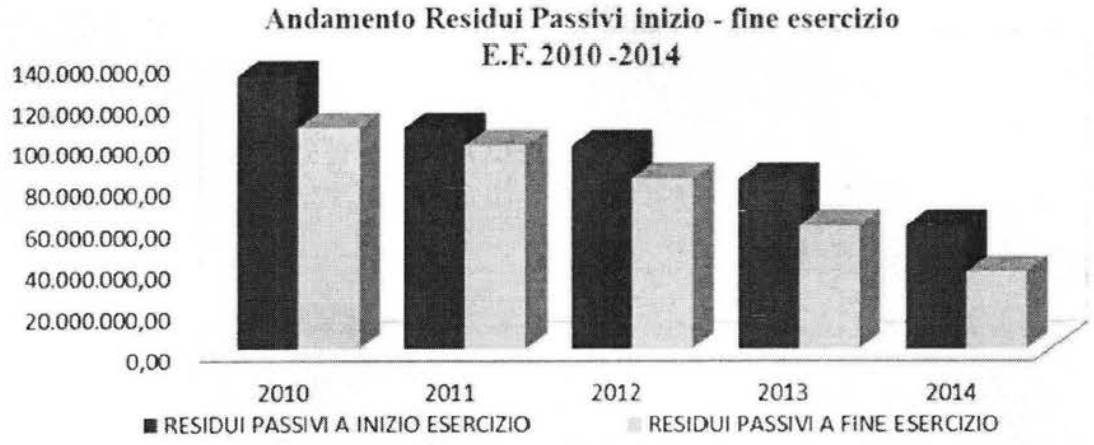
| Esercizio Finanziario | RESIDUI ATTIVI A INIZIO ESERCIZIO | RESIDUI ATTIVI A FINE ESERCIZIO |
|---|---|---|
| *2010* | 92.602.620,85 | 71.094.135,50 |
| *2011* | 71.094.135,50 | 58.911.398,16 |
| *2012* | 58.911.398,16 | 60.260.587,62 |
| *2013* | 60.260.587,62 | 50.542.047,40 |
| *2014* | 50.542.047,40 | 42.827.977,65 |




2) Il diverso andamento gestionale ha determinato, altresì, che, per la prima volta a far data dal 2011, la **consistenza della cassa (€ 41.418.172,16)** risulta superiore alla consistenza totale dei residui passivi pari a € 37.703.297,57. Tale ultimo dato di per sé è rappresentativo di un andamento "virtuoso" della spesa.

**RESIDUI PASSIVI E.F. 2010 - 2014**

| Esercizio Finanziario | RESIDUI PASSIVI A INIZIO ESERCIZIO | RESIDUI PASSIVI A FINE ESERCIZIO |
|---|---|---|
| *2010* | 132.342.943,16 | 107.091.123,05 |
| *2011* | 107.091.123,05 | 98.539.421,87 |
| *2012* | 98.539.421,87 | 82.504.170,83 |
| *2013* | 82.504.170,83 | 59.837.892,66 |
| *2014* | 59.837.892,66 | 37.703.297,57 |

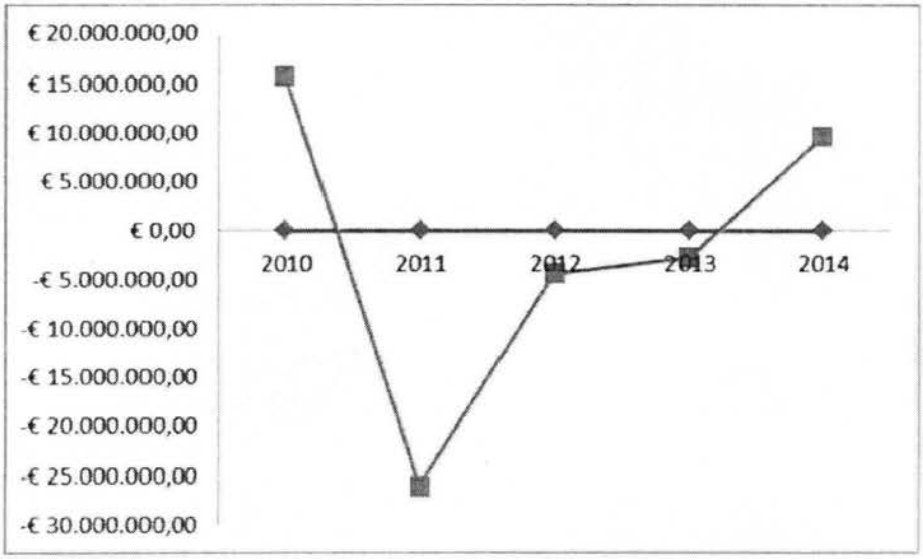



3) un **avanzo di competenza** di € 9.627.264,37 che inverte la tendenza negativa registrata nell'ultimo triennio, per cui il bilancio negli anni 2011 – 2013 ha sempre chiuso con una situazione di disavanzo che, da ultimo, ha determinato l'adozione del provvedimento del commissariamento dell'Istituto.

Nel corso del 2014, invece, il bilancio dell'Istituto chiude in avanzo di competenza, 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.

Quanto precede è di seguito sinteticamente riportato.

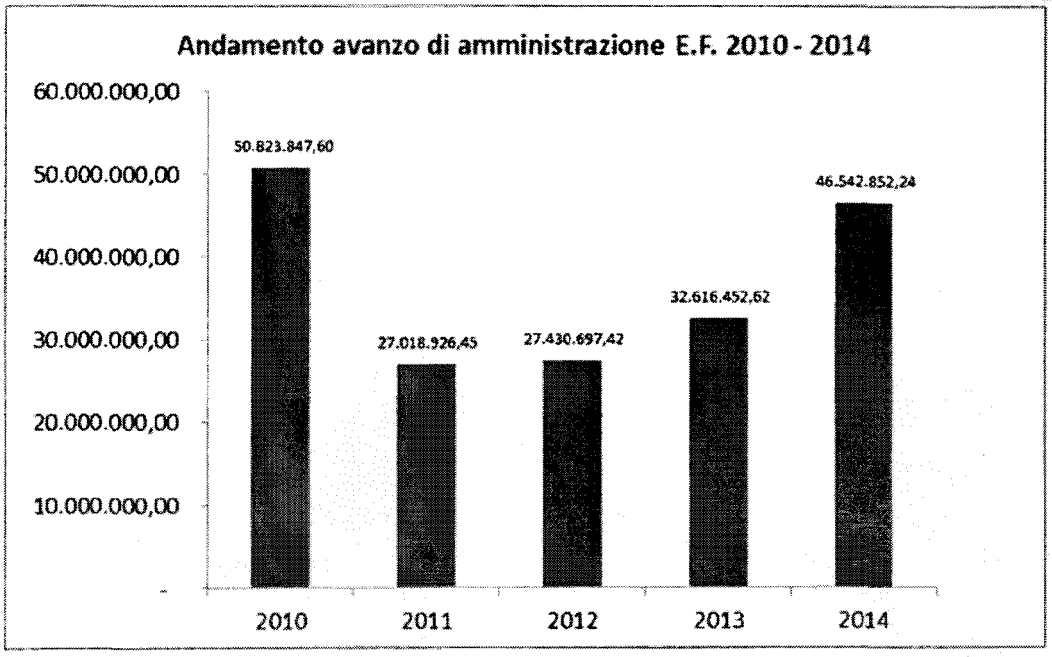
| Andamento avanzo/disavanzo di competenza - E. F. 2010/2014 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** |
| avanzo/disavanzo titolo I | 8.794.885,00 | -11.463.456,52 | -4.244.517,40 | -6.941.593,07 | -6.696.698,95 |
| avanzo/disavanzo titolo II | 6.975.940,34 | -14.598.600,23 | -103.541,54 | 4.181.781,79 | 16.323.963,32 |
| avanzo/disavanzo Totale | 15.770.825,34 | -26.062.056,75 | -4.348.058,94 | -2.759.811,28 | 9.627.264,37 |




4. Dalla situazione amministrativa emerge un incremento del dato relativo all'**avanzo di amministrazione** di quattordici milioni rispetto alla consistenza dello stesso dato rilevato in sede di rendiconto 2013. Di tale diverso andamento è data sintetica rappresentazione nella sotto elencata tabella e nel correlato grafico relativo l'andamento dell'avanzo di amministrazione dell'ultimo quinquennio.

**Andamento avanzo di amministrazione E.F. 2010 - 2014**

| Esercizio Finanziario | Avanzo di amministrazione |
|---|---|
| *2010* | 50.823.847,60 |
| *2011* | 27.018.926,45 |
| *2012* | 27.430.697,42 |
| *2013* | 32.616.452,62 |
| *2014* | 46.542.852,24 |




Le risultanze di cui sopra (derivanti dall'analisi dei dati relativi la situazione amministrativa 2014), 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 del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'Istituto Superiore di sanità" (iscritto sullo stato di previsione della spesa del Ministero della Salute) - un accantonamento di € 1.738.035,00.

| DESCRIZIONE | ENTRATA |
|---|---|
| Legge di stabilità n. 147/2013 | 12.256.000,00 |
| SPENDING REVIEW L 66/2014 | -1.738.035,00 |
| Quota trasferita sul cap. 3443 | *10.517.965,00* |

* * *

Di seguito si riportano – in due tabelle di sintesi – l'andamento dei trasferimenti strutturali dell'ultimo quinquennio e le correlate percentuali di riduzione.

**Andamento dei Traferimenti dallo Stato - Confronto Esercizi Finanziari 2010 - 2014**

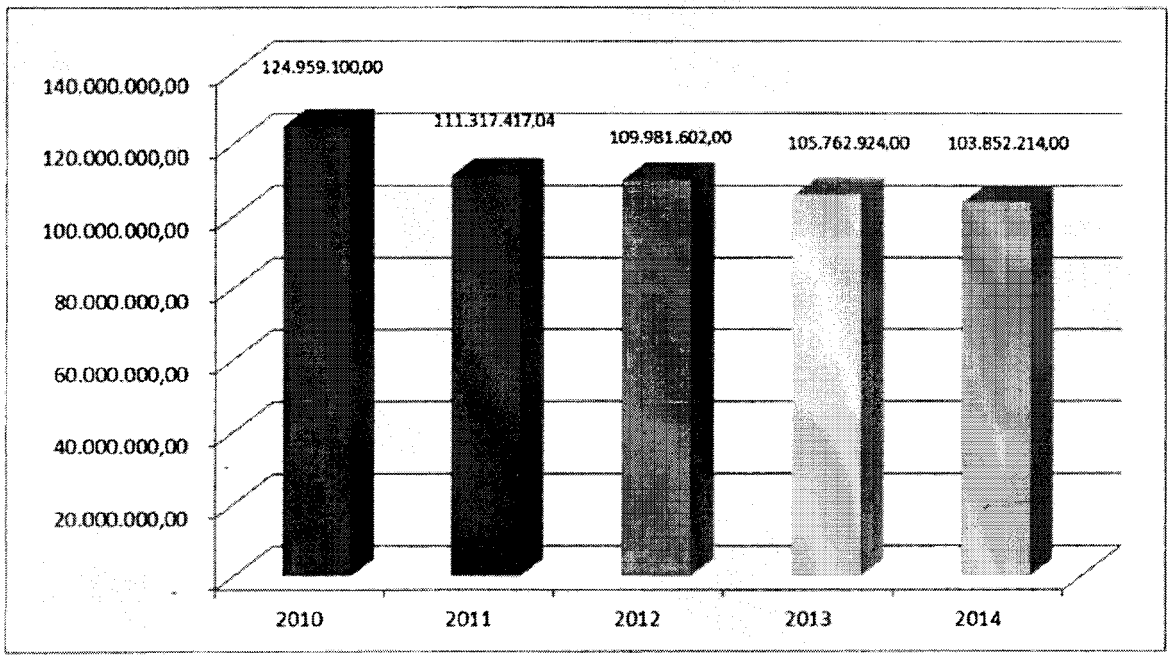
| CAPITOLO MINISTERO | | Esercizio Finanziario | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| 3443 | FONDO PER FUNZ. ISS | 111.404.316,00 | 18.534.758,00 | 16.504.741,00 | 12.377.000,00 | 10.517.965,00 |
| 3444 | SPESE DI NAT. OBBL. ISS | - | 87.567.847,04 | 90.708.290,00 | 90.718.290,00 | 90.718.290,00 |
| 3445 | LEGGE N. 388/00 (PERS. | 8.000.000,00 | | - | - | - |
| 3442 | FONDO PER FUNZ CNS | 2.500.000,00 | 2.500.000,00 | - | - | - |
| 4385 | FONDO PER FUNZ CSC | 899.847,00 | 559.875,00 | 613.634,00 | 513.988,00 | 463.368,00 |
| 3446 | REGISTRO PROCR. MEDIC ASSISTITA | 154.937,00 | 154.937,00 | 154.937,00 | 153.646,00 | 152.591,00 |
| CNT (MIN ECO) | LEGGE N. 166/09 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 |
| TOTALE | | 124.959.100,00 | 111.317.417,04 | 109.981.602,00 | 105.762.924,00 | 103.852.214,00 |

**Trasferimenti da parte dello Stato - Confronto Esercizi Finanziari 2010 - 2014**

| Esercizio finanziario | Importo trasferimento dallo Stato | % di scostamento rispetto al 2010 |
|---|---|---|
| 2010 | 124.959.100,00 | 0,00% |
| 2011 | 111.317.417,04 | -10,92% |
| 2012 | 109.981.602,00 | -11,99% |
| 2013 | 105.762.924,00 | -15,36% |
| 2014 | 103.852.214,00 | -16,89% |

Il dato finanziario in esame è, altresì, sintetizzato nel grafico seguente:

Trasferimenti da parte dello Stato – Confronto esercizi finanziari 2010 - 2014




* * *

## Rappresentazione delle Entrate di competenza

### Entrate 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, così come di seguito dettagliato:

***ENTRATE – Anno finanziario 2014***

| | ***Accertato*** | ***Riscosso*** |
|---|---|---|
| ***ENTRATE CORRENTI*** | *110.787.359,14* | *107.864.455,83* |
| ***ENTRATE IN CONTO CAPITALE*** | *52.556.646,14* | *35.393.328,34* |
| ***Totale*** | ***163.344.005,28*** | ***143.257.784,17*** |

A tali entrate va aggiunta quale ulteriore quota di finanziamento l'avanzo di amministrazione dell'Esercizio Finanziario 2013, corrispondente all'importo di € 32.616.452.

Nell'ambito delle entrate correnti relative all'anno 2014 si è rappresentato di seguito il trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Ente per l'importo complessivo di € 101.236.255,00 così come indicato dalla Legge di stabilità (L n. 147/2013) e dalla Legge di bilancio (L. n. 148/2013), articolato nei cap. 3443 e 3444.

Con la L. 66/2014 – come già evidenziato - è stato operato, per l'esercizio 2014, il già ricordato accantonamento pari ad € 1.738.035,00 sullo stanziamento del capitolo 3443 dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute, denominato "Fondo occorrente per il funzionamento dell'ISS".

In considerazione del fatto che lo stanziamento di tale capitolo comprende anche il finanziamento per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti e del Centro Nazionale Sangue, si è operata una conseguente riduzione sullo stanziamento dei Centri sopra menzionati.

Il finanziamento dei due Centri è risultato, pertanto, pari ad € 1.803.178,51 iscritto, sul cap. 206 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti" e € 1.765.093,27 iscritto sul cap. 238 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue".

La restante quota del capitolo 3443, pari ad € 6.949.693,22 è stata iscritta sullo stanziamento del capitolo 201 del bilancio dell'Ente – "Entrate per il funzionamento dell'ISS".

| DESCRIZIONE | IMPORTO |
|---|---|
| CAP. 3443 - Fondo occorrente per il funzionamento dell'ISS | 10.517.965,00 |
| CAP. 3444 - Spese di natura obbligatoria per l'ISS | 90.718.290,00 |
| TOTALE | 101.236.255,00 |

Si rappresenta di seguito l'assegnazione sui capitoli in entrata del bilancio dell'Ente del trasferimento disposto, nel suo complesso, dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto:

Assegnazioni del trasferimento da parte dello Stato (cap. 3443 - 3444) sul bilancio ISS

| | CAP. 3443 | CAP. 3444 | TOTALE |
|---|---|---|---|
| CAP. 206 | 1.803.178,51 | | 1.803.178,51 |
| CAP. 238 | 1.765.093,27 | | 1.765.093,27 |
| CAP. 201 | 6.949.693,22 | 90.718.290,00 | 97.667.983,22 |
| Totale Trasferimenti Ministero Salute | 10.517.965,00 | 90.718.290,00 | 101.236.255,00 |

## Centri Nazionali

Cap. 3443 - CNT - Sullo stanziamento del cap. 206 "Entrate per il funzionamento del CNT e della Consulta tecnica permanente per i trapianti", è stato iscritto l'importo di € 3.974.021,16. Tale importo è stato determinato sulla base della riduzione, sopra menzionata, effettuata a seguito dell'accantonamento disposto sul capitolo dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute. Il finanziamento previsto per il funzionamento del Centro Nazionale Trapianti, costituito da € 433.824,00 (in conformità di quanto previsto dalla legge 1/4/99, n. 91 articolo 8), da € 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) con l'ulteriore importo di € 2.000.000,00, in conformità con quanto indicato all'art. 8bis L. n. 166/2010 di conversione del D.L. n. 135/2010 risulterebbe pari ad € 4.553.824,00. A tale importo si aggiunge una maggiore entrata di € 170.842,65 realizzatasi nel corso dell'anno.

Si rappresentano di seguito, in ragione della natura del finanziamento e della provenienza, gli schemi relativi allo stanziamento del cap. 206 del Centro Nazionale Trapianti per l'anno 2014:

**CAP. 206/141 "Funzionamento del Centro Nazionale Trapianti"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 3443 – MIN. SAL | L. 91 art. 8 del 01/04/99 | 433.824,00 | 2.553.824,00 |
| | L. 138 del 26/05/2004 | 2.120.000,00 | |
| Taglio da SPENDING REVIEW | L. 135/2012 | -750.645,49 | -750.645,49 |
| Quota riassegnata bil. Prev. 2014 | *da avanzo* | | 679.240,79 |
| Quota riassegnata Cons. 2013 | *da avanzo* | | 53.405,27 |
| Entrate diverse | | 170.842,65 | |
| TOTALI | | 1.974.021,16 | 2.535.824,57 |

**CAP. 206/142 "Funzionamento del Centro Naz. Trapianti L. 166/99"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| M. E. F. | L. 166 art. 8 bis del 20/11/2009 | 2.000.000,00 | 2.000.000,00 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2014 | *da avanzo* | | 2.656.264,20 |
| Quota riassegnata Cons. 2013 | *da avanzo* | | 26.113,36 |
| TOTALI | | 2.000.000,00 | 4.682.377,56 |

**Cap. 3443 – CNS** – Sullo stanziamento del cap. 238 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue", è stato iscritto l'importo di € 1.767.093,27. Tale importo è stato determinato sulla base della riduzione, sopra menzionata, effettuata a seguito dell'accantonamento disposto sul capitolo dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute. Il finanziamento previsto per il funzionamento del Centro Nazionale Sangue, ai sensi della L. n. 219 del 2005 risulterebbe pari ad € 2.500.000,00. A tale importo si aggiunge una maggiore entrata di € 2.601,47 realizzatasi nel corso dell'esercizio finanziario.

Si rappresenta di seguito, in ragione della natura del finanziamento e della provenienza, lo schema relativo allo stanziamento del cap. 238 del Centro Nazionale Sangue per l'anno 2013:

**CAP. 238/143 "Funzionamento del Centro Nazionale Sangue"**

| *DESCRIZIONE* | | *ENTRATA* | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 3443 – MIN. SAL | L. 219 del 21/10//2005 | 2.500.000,00 | 2.500.000,00 |
| SPENDING REVIEW | L. 135/2012 | -734.906,73 | -734.906,73 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2014 | *da avanzo* | - | 1.273.219,36 |
| Quota riassegnata Cons. 2013 | *da avanzo* | - | 385.527,09 |
| ALTRE ENTRATE | | 2.601,47 | - |
| TOTALI | | 1.767.694,74 | 3.423.839,72 |

Degli stanziamenti sopra indicati, alla chiusura dell'esercizio finanziario 2014, risultano accertati e riscossi sui capp. 201, 206 e 238 rispettivamente gli importi di seguito indicati: € 97.667.983,22, € 3.974.021,16 ed € 1.767.694,74.

* * *

**Cap. 4385/6 – CSC** - Nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto, effettuato sul cap. 4385/6 del proprio stato di previsione della spesa, risulta lo stanziamento per il finanziamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche, previsto ai sensi della L. n. 46 del 6 aprile 2007. Lo stesso, pari ad € 463.368,00, risulta appostato sul cap. 243 "Entrate per il funzionamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche" del bilancio dell'Ente come di seguito indicato:

**CAP. 243/130 "Funzionamento del Centro Nazionale Sostanze Chimiche"**

| DESCRIZIONE | | ENTRATA | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 4385/6 – MIN. SAL | L.46 del 06/04//2007 | 463.368,00 | 463.368,00 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2014 | da avanzo | - | 1.123.336,56 |
| Quota riassegnata Cons. 2013 | da avanzo | - | 107.640,71 |
| TOTALI | | 463.368,00 | 1.694.345,27 |

* * *

**Cap. 3446 – Procreazione Medicalmente assistita** – Nel trasferimento disposto dal Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto, effettuato sul cap. 3446 del proprio stato di previsione della spesa, risulta l'importo per il funzionamento per il "Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita" ai sensi della L. n. 40 del 19 febbraio 2004. Lo stesso, pari ad € 152.591,00 risulta appostato sul cap. 220 "Entrate per il registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita...." del bilancio dell'Ente come di seguito rappresentato:

**CAP. 220/121 "Spese per il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita**

| DESCRIZIONE | | ENTRATA | SPESA |
|---|---|---|---|
| CAP. 3446 – MIN. SAL | L.40 del 19/02//2004 | 152.591,00 | 152.591,00 |
| Quota riassegnata Bil. Prev. 2014 | da avanzo | - | 91.978,37 |
| Quota riassegnata Cons. 2013 | da avanzo | - | 33.173,47 |
| TOTALI | | 152.591,00 | 277.742,84 |

## Altre entrate Titolo I

Tra le altre voci di entrata è ricompresa, inoltre, la somma per i servizi a pagamento resi a terzi dall'Istituto, per un accertamento complessivo corrispondente ad € 3.364.658,04 (cap. 210), di cui è stato riscosso l'importo di € 2.983.264,67 e, nella voce relativa altri proventi ed entrate diverse, per cui è stata accertata la somma di € 825.866,89 (riscossa per € 504.259,54 - cap.215). Tali importi costituiscono una significativa risorsa del bilancio dell'Ente in quanto realizzano una posta attiva non vincolata, quindi, utilizzabile per incrementare ulteriormente il finanziamento statale.

Sono stati, inoltre, accertati gli importi di seguito indicati sui pertinenti capitoli di entrata di parte corrente:

- € 80.554,58 sul capitolo 212 - "Proventi derivanti da brevetti per invenzione industriali modelli di utilità e cessioni di Know How";
- € 596.618,76 sul capitolo 231 - "Entrate per IVA".

* * *

## Entrate in conto capitale - Titolo II

Il titolo II è alimentato dalle risorse derivanti da più fonti quali quelle della UE, del MIUR, del Ministero Affari Esteri e del Ministero della Salute.

In quest'ultima voce vanno compresi non soltanto i fondi c.d. dell'1% della ricerca corrente e della "finalizzata", ma anche quelle derivanti da attività e progetti affidati all'Istituto. Tutta l'attività progettuale si sviluppa in sostanziale aderenza alle finalità istituzionali che l'Ente persegue, per cui le relative risorse sono state considerate aggiuntive a quelle strutturali.

Nell'ambito delle entrate di competenza sono stati accertati in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2014, i seguenti importi:

- € 10.575.080,00 - fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca corrente sul Capitolo 233 "Entrate corrispondenti alla ricerca corrente 1% F.S.N";

- € 16.200.192,38 - importo accertato sul Capitolo 216 a fronte di contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali.

- € 12.477.670,66 - importo accertato sul Capitolo 230 a fronte di entrate derivanti da accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività;
- € 9.238.966,98 - fondo trasferito dal Ministero della Salute per finanziare la ricerca finalizzata 1%; tale importo è stato accertato sul Capitolo 202.

Si evidenziano, inoltre, altri importi riscossi in entrata, in conto capitale, quale gestione dei residui attivi (e sempre derivanti dalla già ricordata attività progettuale), sui capitoli di seguito indicati:

- € 4.993.793,95 - importo riscosso dal Ministero della Salute relativo alla ricerca finalizzata 1% FSN (cap. 202);
- € 12.721.650,83 - importo riscosso a fronte di contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti i compiti istituzionali (cap. 216);
- € 5.659.876,25 – importo riscosso a fronte di entrate di contributi derivanti da accordi di collaborazione con il Min. Sal. per lo svolgimento di specifiche attività (cap. 230).

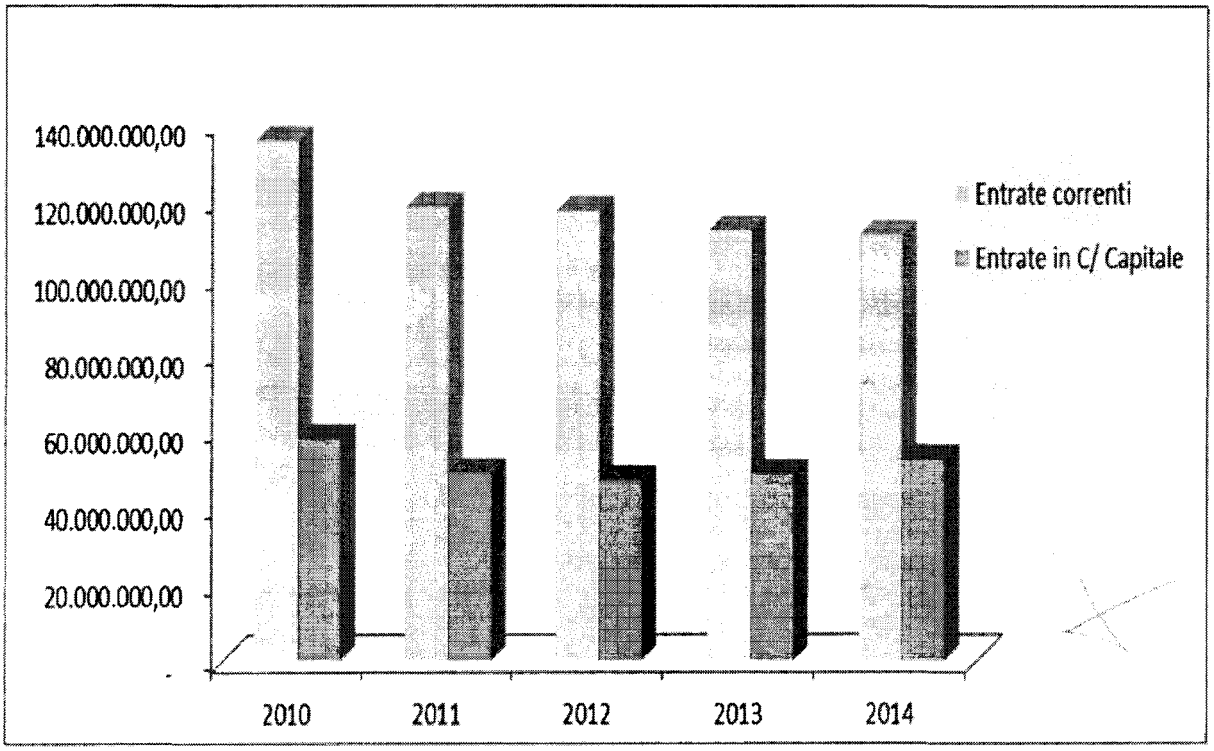
Di seguito si riporta una tabella comparativa (corredata dal relativo grafico) da cui emerge come – a fronte di un'ulteriore contrazione del finanziamento c.d. "strutturale", nel 2014 si sia verificato un significativo incremento delle entrate in conto capitale, derivanti – come già evidenziato – dai progetti e dalle convenzioni.

Si è già avuto modo di sottolineare la natura di "risorsa aggiuntiva" dei relativi finanziamenti. Qui interessa rilevare come ulteriore obiettivo per l'anno 2015 - nell'ottica di un ulteriore miglioramento dell'equilibrio economico – finanziario del bilancio dell'Istituto - sia la rinegoziazione delle commesse c.d. di servizio, i cui contributi dovranno necessariamente essere "contabilizzati" secondo criteri di contabilità analitica.

Di seguito la tabella riepilogativa e il correlato grafico illustrativo dell'andamento delle entrate.

**Andamento Entrate - Confronto esercizi Finanziari 2010 - 2014**

| E.F. | Entrate correnti | Entrate in C/ Capitale |
|---|---|---|
| 2010 | 135.430.771,97 | 57.915.635,30 |
| 2011 | 118.040.710,89 | 48.856.364,16 |
| 2012 | 117.066.086,02 | 47.018.813,68 |
| 2013 | 111.962.499,33 | 48.658.848,90 |
| 2014 | 110.787.359,14 | 52.556.646,66 |



## Rappresentazione delle Spese di competenza

Si fa presente che, nell'anno 2014, escluse le partite di giro pari ad € 118.191.124,95, il totale delle somme impegnate risulta pari ad € 153.716.740,91, il totale delle somme pagate ammonta ad € 137.551.626,65, come di seguito rappresentato:

***SPESE - Anno finanziario 2014***

| | ***Impegnato*** | ***Pagato*** |
|---|---|---|
| ***SPESE CORRENTI*** | *117.484.058,09* | *110.005.674,65* |
| ***SPESE IN CONTO CAPITALE*** | *36.232.682,82* | *27.545.952,00* |
| ***Totale*** | ***153.716.740,91*** | ***137.551.626,65*** |

## Spese correnti – Titolo I

Nell'ambito delle spese correnti, si evidenzia come, anche per il 2014 l'Istituto ha predisposto interventi finalizzati alla razionalizzazione ed al contenimento della spesa, così come previsto dalla normativa di riferimento.

A tal proposito si rappresenta che la spesa sostenuta per relazioni pubbliche, convegni, mostre e pubblicità, per spese di rappresentanza (cap. 134) e spese per acquisto ed il noleggio di autovetture (cap. 165) non ha superato i limiti di spesa imposti dalla normativa in parola.

Si fa, inoltre, presente che, secondo quanto disposto dal decreto legge 4 luglio 2006, n.233, convertito in legge 4 agosto 2006, n. 248 (legge Bersani e successiva Legge del 6 agosto 2008 n.133) sulla spesa sostenuta per organi quali Comitato Etico, Commissione Farmacopea Ufficiale, Commissione valutazione Farmaci di fase I e Servizio di valutazione e controllo strategico è stata operata una riduzione del 30% rispetto alla spesa sostenuta nell'anno 2005. La spesa per gli organi collegiali, inoltre, è stata adeguata a quanto disposto dall'art. 6 del decreto legge 31.5.2010, n. 78, convertito con L. 30.7.2010, n. 122 (che ha

previsto la riduzione, nella misura del 10%, dei compensi e gettoni corrisposti agli organi di indirizzo, direzione e controllo e la limitazione ad un gettone pari ad € 30,00 per le riunioni degli altri organi ed organismi, per altro venuti meno nel luglio del 2014 a seguito del commissariamento dell'Ente).

## Spese in conto capitale - Titolo II

Nell'ambito delle spese di competenza impegnate in conto capitale, nell'esercizio finanziario 2014, si segnalano gli importi di seguito indicati:

- € 274.824,92 – importo impegnato per lo svolgimento del progetto oncotecnologico (L. 20 giugno 2003 – n. 141), cap. 501;
- € 6.517.316,80 – importo utilizzato per la ricerca corrente, finanziata dal Ministero della Salute, "Spese per l'attività di ricerca corrente 1% F.S.N e per la ricerca intramuraria", sul cap. 524;
- € 14.381.115,98 – importo impegnato per progetti derivanti da contributi per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti a compiti istituzionali sul cap. 508;
- € 383.434,07 – importo impegnato per accordi di collaborazione scientifica ITALIA-USA, cap. 512;
- € 6.498.104,60 - importo impegnato a fronte di accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività sul cap. 521;
- € 1.992.115,56 – importo impegnato per finanziare la ricerca finalizzata 1%, finanziata dal Ministero della Salute, sul cap. 502;
- € 624.622,64 – importo impegnato per finanziare il progetto nazionale AIDS, sul cap. 506;
- € 1.242.335,28 - importo impegnato per finanziare l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie sul capitolo 544.

Sono stati, altresì, pagati in conto capitale, nell'ambito della gestione dei residui passivi, i seguenti importi:

- € 259.863,87 – importo relativo al progetto Oncotecnologico, sul cap. 501;
- € 1.676.865,75 - importo relativo alla ricerca finalizzata 1% FSN, sul cap. 502;

- € 607.354,95 – importo relativo al bando del progetto nazionale AIDS, cap. 506;
- € 12.296.969,87 - importo relativo a contributi effettuati da committenti privati e pubblici per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti i compiti istituzionali, sul cap. 508;
- € 372.554,27 – importo relativo ad accordi di collaborazione ITALIA-USA, sul cap. 512;
- € 4.974.143,48 – importo relativo al contributo derivante da accordi di collaborazione con il Min. Sal. per lo svolgimento di specifiche attività, sul cap. 521;
- € 5.529.763,45 – importo relativo al contributo derivante da attività di ricerca finanziata dall'1% FSN e ricerca intramuraria, cap. 524;
- € 242.254,53 – importo relativo all'acquisto di apparecchiature/strumentazioni per attività obbligatorie sul capitolo 544.

* * *

Si illustra di seguito l'andamento delle spese correnti, raffrontando gli impegni assunti nel Titolo I, nel corso dell'anno 2014 per il funzionamento, per il personale a tempo indeterminato e determinato, con precedenti esercizi finanziari:

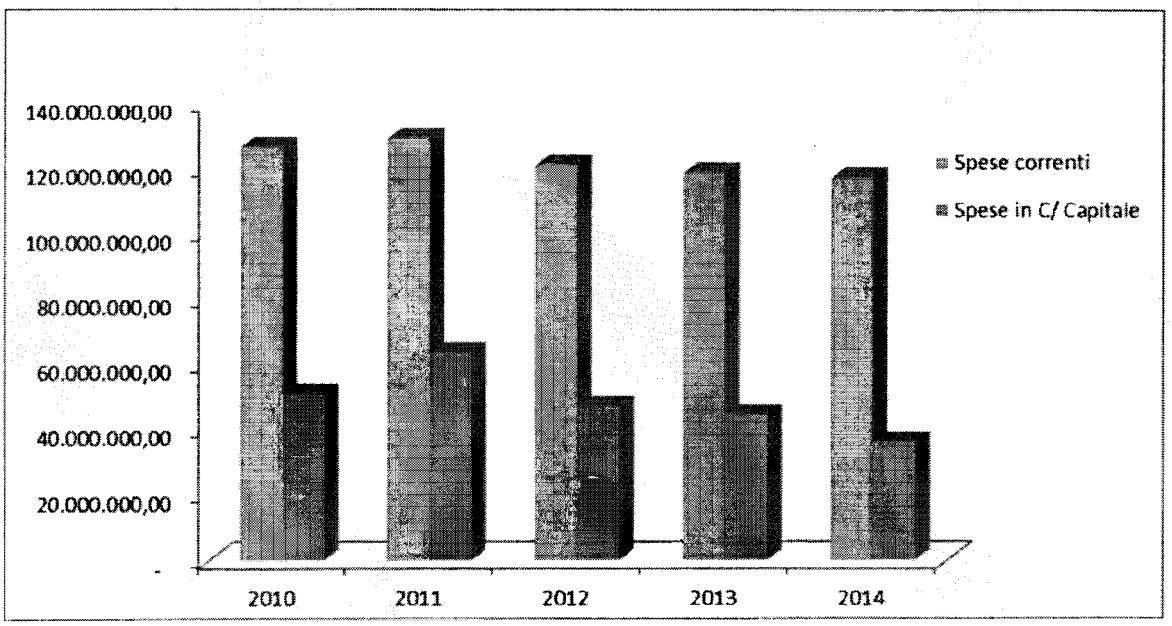
Andamento spese correnti (importo impegnato)- Confronto Esercizi Finanziari 2011 - 2014

| E.F. | Funzionamento | scost. % | Personale T. Indet. | scost. % | Personale T. Det | scost. % | Totale personale | scost. % | Totale titolo I* | scost. % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2010 | 11.982.366,16 | 0% | 102.364.317,48 | 0% | 7.006.761,80 | 0% | 109.371.079,28 | 0% | 121.353.445,44 | 0% |
| 2011 | 16.005.860,67 | 34% | 99.846.869,23 | -2% | 7.386.110,72 | 5% | 107.232.979,95 | -2% | 123.238.840,62 | 2% |
| 2012 | 12.112.540,29 | 1% | 94.818.112,82 | -7% | 6.811.139,99 | -3% | 101.629.252,81 | -7% | 113.741.793,10 | -6% |
| 2013 | 10.965.133,23 | -8% | 93.673.010,75 | -8% | 6.640.378,86 | -5% | 100.283.279,94 | -8% | 111.248.413,17 | -8% |
| 2014 | 8.554.809,51 | -29% | 94.007.558,27 | -8% | 6.167.792,22 | -12% | 100.175.350,49 | -8% | 108.730.160,00 | -10% |

*Esclusi Centri Nazionali

**Andamento Spese - Confronto esercizi Finanziari 2010 - 2014**

| E.F. | Spese correnti | Spese in C/ Capitale |
|---|---|---|
| 2010 | 126.635.886,97 | 50.939.694,96 |
| 2011 | 129.504.167,41 | 63.454.964,39 |
| 2012 | 121.310.603,42 | 47.122.355,22 |
| 2013 | 118.904.092,40 | 44.477.067,11 |
| 2014 | 117.484.058,09 | 36.232.682,82 |




Da tale tabella e dal correlato graficoemerge una sensibile e costante riduzione dell'andamento della spesa "corrente", trend che si prevede di migliorare in ragione del progressivo accentramento dell'attività amministrativa dell'Istituto, con i criteri già individuati in sede di approvazione del bilancio di previsione per l'anno 2015.

In tale azione di contenimento dei costi, un ruolo significativo sarà, altresì, svolto dagli emanandi regolamenti di organizzazione e di contabilità.

**ISS - BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2014**

| STATO PATRIMONIALE | Anno 2014 | Anno 2013 |
|---|---|---|
| ATTIVITA' | | |
| A) CREDITI VERSO SOCI PER VERSAMENTI ANCORA DOVUTI | - | - |
| B) IMMOBILIZZAZIONI | | |
| *I) IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI* | | |
| 1) COSTI DI IMPIANTO E DI AMPLIAMENTO | - | - |
| 2) COSTI DI RICERCA, DI SVILUPPO E DI PUBBLICITA' | - | - |
| 3) DIRITTI DI BREVETTO INDUSTRIALE E DIRITTI DI UTILIZZAZIONE DELLE OPERE DELL'IN | 33.593 | 84.662 |
| 4) CONCESSIONI, LICENZE, MARCHI E DIRITTI SIMILI | - | - |
| 5) AVVIAMENTO | - | - |
| 6) IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | 42.169 | - |
| 7) ALTRE | 1.573.960 | 1.894.352 |
| *TOTALE ( I )* | 1.649.722 | 1.979.014 |
| *II) IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI* | | |
| 1) TERRENI E FABBRICATI | 12.068.370 | 12.585.133 |
| 2) IMPIANTI E MACCHINARIO | 11.810.373 | 12.806.998 |
| 3) ATTREZZATURE INDUSTRIALI / COMMERCIALI | 2.043.459 | 2.355.079 |
| 4) ALTRI BENI | 10.945.298 | 11.628.549 |
| 5) IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | - | - |
| 6) BENI DEL DEMANIO NATURALE | - | - |
| 7) BENI DEL DEMANIO ARTIFICIALE | - | - |
| *TOTALE ( II )* | 36.867.500 | 39.375.759 |
| *III) IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE* | | |
| 1) PARTECIPAZIONI | 40.000 | 40.000 |
| 2) CREDITI | 36.900 | 36.900 |
| 3) ALTRI TITOLI | | |
| *TOTALE ( III )* | 76.900 | 76.900 |
| TOTALE IMMOBILIZZAZIONI ( B ) | 38.594.122 | 41.431.673 |
| C) ATTIVO CIRCOLANTE | | |
| *I) RIMANENZE* | | |
| 1) MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE E DI CONSUMO | 146.886 | 163.637 |
| 2) PRODOTTI IN CORSO DI LAVORAZIONE E SEMILAVORATI | - | - |
| 3) LAVORI IN CORSO SU ORDINAZIONI | 195.619.468 | 218.186.439 |
| 4) PRODOTTI FINITI E MERCI | - | - |
| 5) ACCONTI | - | - |
| *TOTALE ( I )* | 195.766.354 | 218.350.076 |
| *II) CREDITI* | | |
| 1) VERSO CLIENTI | 1.225.474 | 1.138.864 |
| 2) VERSO IMPRESE CONTROLLATE E COLLEGATE | - | - |
| 3) VERSO ALTRI | 19.222.596 | 22.772.301 |
| *TOTALE CREDITI* | 20.448.070 | 23.911.165 |
| FONDO SVALUTAZIONE CREDITI | - | - |
| *TOTALE ( II )* | 20.448.070 | 23.911.165 |
| *III) ATTIVITA' FINANZIARIE* | | |
| 1) PARTECIPAZIONI IN IMPRESE CONTROLLATE E COLLEGATE | - | - |
| 2) ALTRE PARTECIPAZIONI | - | - |
| 3) ALTRI TITOLI | - | - |
| *TOTALE ( III )* | - | - |
| *IV) DISPONIBILITA' LIQUIDE* | | |
| 1) DISPONIBILITA' PRESSO IL TESORIERE E LA TESORERIA | 41.418.172 | 41.912.298 |
| 2) DEPOSITI BANCARI E POSTALI | - | - |
| 3) ASSEGNI | - | - |
| 4) DENARO E VALORI IN CASSA | - | - |
| *TOTALE ( IV )* | 41.418.172 | 41.912.298 |
| TOTALE ATTIVO CIRCOLANTE ( C ) | 257.632.596 | 284.173.539 |
| D) RATEI E RISCONTI CON SEPARATA INDICAZIONE DEL DISAGGIO SUI PRESTITI | | |
| 1) RATEI ATTIVI | - | - |
| 2) RISCONTI ATTIVI | 240.642 | 229.096 |
| 3) ALTRI RATEI E RISCONTI ATTIVI | 13.756 | 18.104 |
| TOTALE RATEI E RISCONTI ( D ) | 254.398 | 247.200 |
| **STATO PATRIMONIALE** | **Anno 2014** | **Anno 2013** |
| TOTALE ATTIVITA' ( A-B-C-D ) | 296.481.116 | 325.852.412 |

ISS - BILANCIO D'ESERCIZIO AL 31 Dicembre 2014

| STATO PATRIMONIALE | Anno 2014 | Anno 2013 |
|---|---|---|
| PASSIVITA' E PATRIMONIO NETTO | | |
| | | |
| A) PATRIMONIO NETTO | | |
| I) FONDO DI DOTAZIONE | 91.099.669 | 91.099.669 |
| II) RISERVE OBBLIGATORIE E DERIVANTI DALLA LEGGE | - | - |
| III) RISERVE DI RIVALUTAZIONE | - | - |
| IV) CONTRIBUTI A FONDO PERDUTO | - | - |
| V) CONTRIBUTI PER RIPIANO DISAVANZI | - | - |
| VI) CONTRIBUTI IN CONTO CAPITALE | 2.623.913 | 3.648.746 |
| VII) ALTRE RISERVE | - | - |
| a) riserve da arrotondamento | 2 | (4) |
| VIII) UTILI ( PERDITE ) PORTATI A NUOVO | (21.118.850) | (17.320.029) |
| VIII) UTILI ( PERDITE ) D'ESERCIZIO | (3.954.996) | (3.798.821) |
| TOTALE ( A ) | 68.649.738 | 73.629.561 |
| | | |
| B) FONDI PER RISCHI ED ONERI | | |
| 1) FONDI DI TRATTAMENTO DI QUIESCENZA E OBBLIGHI SIMILI | - | - |
| 2) FONDI PER IMPOSTE | - | - |
| 3) FONDO PER CONTENZIOSO CONTROVERSIE LAVORO | 2.531.800 | - |
| TOTALE ( B ) | 2.531.800 | - |
| | | |
| C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO | | |
| 1) FONDO TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO | - | - |
| TOTALE ( C ) | - | - |
| | | |
| D) DEBITI | | |
| 1) PRESTITI OBBLIGAZIONARI | - | - |
| 3) DEBITI VERSO BANCHE | - | - |
| 4) DEBITI VERSO ALTRI FINANZIATORI | - | - |
| 5) ACCONTI | 206.861.939 | 232.488.107 |
| 6) DEBITI VERSO FORNITORI | 6.390.805 | 7.328.429 |
| 7) DEBITI RAPPRESENTATI DA TITOLI DI CREDITO | - | - |
| 8) DEBITI VERSO IMPRESE CONTROLLATE | - | - |
| 9) DEBITI VERSO IMPRESE COLLEGATE | - | - |
| 10) DEBITI VERSO LO STATO ED ALTRI SOGGETTI PUBBLICI | - | - |
| 11) DEBITI TRIBUTARI | 4.509.304 | 4.012.030 |
| 12) DEBITI VERSO ISTITUTI DI PREVIDENZA E DI SICUREZZA SOCIALE | 4.428.021 | 3.999.785 |
| 13) ALTRI DEBITI | 128.307 | 210.258 |
| TOTALE ( D ) | 222.318.376 | 248.038.609 |
| | | |
| E) RATEI E RISCONTI CON SEPARATA INDICAZIONE DELL'AGGIO SUI PRESTITI | | |
| 1) RATEI PASSIVI | 34.110 | 59.920 |
| 2) RISCONTI PASSIVI | - | 734.989 |
| 3) ALTRI RATEI E RISCONTI PASSIVI | 2.947.092 | 3.389.333 |
| TOTALE ( E ) | 2.981.202 | 4.184.242 |
| | | |
| TOTALE PASSIVITA' ( A+B+C+D+E ) | 296.481.116 | 325.852.412 |
| | | |
| CONTI D'ORDINE DELL'ATTIVO | | |
| A) CONTI D'ORDINE ATTIVI | - | |
| | | |
| CONTI D'ORDINE DEL PASSIVO | | |
| A) CONTI D'ORDINE PASSIVI | - | |

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'**

**Sede in Roma - Viale Regina Elena, 299**

**Codice Fiscale 80211730587 - Partita IVA 03657731000**

## CONTO ECONOMICO - ANNO 2014

| CONTO ECONOMICO | Anno 2014 | Anno 2013 |
|---|---|---|
| A) VALORE DELLA PRODUZIONE | | |
| 1) PRESTAZIONI A TERZI | 3.501.760 | 3.094.024 |
| 2) TRASFERIMENTI A COPERTURA DI SPESE CORRENTI | 104.171.133 | 105.938.395 |
| 3) PROVENTI DA UTILIZZO CONTRIB.RICERCA E GEST.SPECIALI | 77.006.862 | 51.218.314 |
| 4) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO DI ESECUZIONE | (22.104.732) | 6.116.225 |
| 5) ALTRI RICAVI E PROVENTI | 1.586.819 | 1.461.827 |
| TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE ( A ) | 164.161.842 | 167.828.785 |
| | | |
| B) COSTI DELLA PRODUZIONE | | |
| 6) PER MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E DI MERCI | 6.503.720 | 8.143.809 |
| 7) PRESTAZIONI DI SERVIZI DA TERZI | 21.714.651 | 23.504.783 |
| 8) PER GODIMENTO DI BENI DI TERZI | 910.458 | 843.129 |
| 9) PER IL PERSONALE | 109.714.504 | 108.017.622 |
| 10) AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | 6.267.291 | 6.645.466 |
| 11) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E MERCI | 16.751 | 5.214 |
| 12) ACCANTONAMENTI PER RISCHI | . | - |
| 13) ACCANTONAMENTO PER CONTENZIOSO CONTROVERSIE LAVORO | 2.531.800 | - |
| 14) ONERI DIVERSI DI GESTIONE | 12.879.848 | 17.016.312 |
| TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE ( B ) | 160.539.023 | 164.176.335 |
| | | |
| DIFFERENZA FRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZIONE ( A - B ) | 3.622.819 | 3.652.450 |
| | | |
| C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI | | |
| 15) PROVENTI DA PARTECIPAZIONI | - | - |
| 16) ALTRI PROVENTI FINANZIARI | 44.482 | 10.657 |
| 17) INTERESSI E ALTRI ONERI FINANZIARI | (893) | (2.250) |
| 17-bis ) UTILI E PERDITE SU CAMBI | 9.886 | 62.415 |
| TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI ( 15 + 16 - 17 +-17 bis) | 53.475 | 70.822 |
| | | |
| D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE | | |
| 18) RIVALUTAZIONI | - | - |
| 19) SVALUTAZIONI | - | - |
| TOTALE RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE ( 18 - 19 ) | - | - |
| | | |
| E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI | | |
| 20) PROVENTI | 1.061.983 | 596.107 |
| 21) ONERI | (1.407.271) | (859.843) |
| TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE ( 20 - 21 ) | (345.288) | (263.736) |
| | | |
| RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE ( A - B +/- C +/- D +/- E ) | 3.331.006 | 3.459.536 |
| | | |
| 22) IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO | (7.286.002) | (7.258.357) |
| RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO | (3.954.996) | (3.798.821) |

## CONTO ECONOMICO SEZIONALE ATTIVITA' COMMERCIALE - ANNO 2014

| CONTO ECONOMICO | Anno 2014 Att. Comm. |
|---|---|
| A) VALORE DELLA PRODUZIONE | |
| 1) PRESTAZIONI A TERZI | 98.394 |
| 2) TRASFERIMENTI A COPERTURA DI SPESE CORRENTI | |
| 3) PROVENTI DA UTILIZZO CONTRIB.RICERCA E GEST.SPECIALI | |
| 4) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO DI ESECUZIONE | |
| 5) ALTRI RICAVI E PROVENTI | 38 |
| TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE ( A ) | 98.432 |
| | |
| B) COSTI DELLA PRODUZIONE | |
| 6) PER MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E DI MERCI | - |
| 7) PRESTAZIONI DI SERVIZI DA TERZI | 4.031 |
| 8) PER GODIMENTO DI BENI DI TERZI | 59 |
| 9) PER IL PERSONALE | 100.829 |
| 10) AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | - |
| 11) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DI MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE, DI CONSUMO E MERCI | - |
| 12) ACCANTONAMENTI PER RISCHI | - |
| 13) ACCANTONAMENTO PER CONTENZIOSO CONTROVERSIE LAVORO | - |
| 14) ONERI DIVERSI DI GESTIONE | 187.846 |
| TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE ( B ) | 292.765 |
| | |
| DIFFERENZA FRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZIONE ( A - B ) | (194.333) |
| | |
| C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI | |
| 15) PROVENTI DA PARTECIPAZIONI | - |
| 16) ALTRI PROVENTI FINANZIARI | - |
| 17) INTERESSI E ALTRI ONERI FINANZIARI | - |
| 17-bis ) UTILI E PERDITE SU CAMBI | 397 |
| TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI ( 15 + 16 - 17 +-17 bis) | 397 |
| | |
| D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE | |
| 18) RIVALUTAZIONI | - |
| 19) SVALUTAZIONI | - |
| TOTALE RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE ( 18 - 19 ) | - |
| | |
| E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI | |
| 20) PROVENTI | 29.574 |
| 21) ONERI | (13.478) |
| TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE ( 20 - 21 ) | 16.096 |
| | |
| RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE ( A - B +/- C +/- D +/- E ) | (177.840) |
| | |
| 22) IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO | (5.746) |
| RISULTATO ECONOMICO D'ESERCIZIO | (183.586) |

## Nota integrativa

### Valutazione dell'andamento della gestione

Nell'esercizio 2014 l'Istituto, nel suo insieme, ha proseguito nelle rilevazioni contabili nel rispetto del concetto di "competenza economica d'esercizio" realizzando una migliore gestione delle rilevazioni stesse.

Lo Stato Patrimoniale dell'Istituto evidenzia al 31.12.2014 un Patrimonio Netto pari ad Euro 68.649.738; in sostanza le "attività possedute dall'Istituto (crediti, cassa, immobilizzazioni etc.) sono superiori alle "passività" (debiti, fondi accantonati, etc.) per l'importo sopra evidenziato.

Il Conto Economico dell'esercizio 2014 chiude con un risultato economico negativo pari ad Euro 3.954.996.

Tale risultato è stato condizionato da:

- eventi indipendenti dalla volontà e gestione dell'Organo direttivo dell'ente: riduzione di Euro 1.738.035 disposta sullo stanziamento del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS", nell'ambito dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute, per effetto della legge n. 89/2014 (di conversione del D.L. n. 66/2014) che ha previsto disposizioni urgenti per la competitività e la giustizia sociale.
- Iscrizione in bilancio "in sede di scritture di assestamento conti di fine anno" di elementi negativi di reddito di competenza di precedenti esercizi:
    - Rilevazione tra le sopravvenienze passive di euro 971.272, riguardanti costi di competenza dell'esercizio 2013 e non presenti nel bilancio relativo.
    - Rilevazione tra le sopravvenienze passive di euro 433.467 derivanti dalla rideterminazione di costi stimati (per alcuni progetti di durata pluriennale), risultati maggiori dei ricavi totali valutati nell'ambito dei "Lavori in corso su ordinazione", non iscritti in bilancio nei precedenti esercizi.
    - Accantonamento in bilancio dell'importo di euro 2.351.800 a copertura di oneri derivanti da controversie giudiziarie con personale dipendente dell'ente (soccombente in I grado), sorte

negli anni 2011/2012/2013 e tuttora pendenti, non iscritti in bilancio nei precedenti esercizi.

Premesso quanto sopra, appare evidente che l'intera negatività del risultato economico dell'anno 2014 è ascrivibile alle operazioni summenzionate.

In assenza di tali eventi, il risultato economico finale sarebbe stato il seguente:

| | |
|---|---|
| Perdita di esercizio al 31.12.2014 | (3.954.996) |
| Riduzione disposta sullo stanziamento del capitolo 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS", | + 1.738.035 |
| Sopravvenienze passive per rideterminazione della valutazione costi/ricavi nell'ambito dei "Lavori in corso" relativi a convenzioni stipulate in esercizi antecedenti l'anno 2014 | + 433.467 |
| Sopravvenienze passive per costi di competenza dell'anno 2013 ma assenti nel bilancio relativo, registrati nel corso dell'anno 2014 | + 971.272 |
| Accantonamento somme per oneri derivanti da soccombenza dell'Ente in I grado di giudizio, relativi a contenziosi con personale dell'Ente, precedenti al 2014, tuttora pendenti in II grado | + 2.531.800 |
| Risultato economico anno 2014 | **+ 1.719.578** |

Il Conto Economico evidenzia un significativo decremento del "Totale costi della Produzione", passati da Euro 164.176.335 sostenuti nel 2013 ad Euro 160.539.023 sostenuti nel 2014, con un risparmio di Euro 3.637.312.

A tal proposito preme sottolineare che il "Totale dei Costi della Produzione" (confrontati con il "Valore della produzione – ricavi") rappresentano il risultato intermedio della gestione cosiddetta *"caratteristica"* dell'Ente, cioè i costi (ed i ricavi) tipici della normale attività di funzionamento.

Orbene, non può non notarsi ad una più attenta lettura, che la contrazione del

Orbene, non può non notarsi ad una più attenta lettura, che la contrazione del "Totale dei Costi della Produzione" registrata nel 2014 rispetto all'anno 2013, è ancor più significativa di quanto numericamente appare, considerato che nei Costi di Produzione dell'anno 2014 è contenuto l'Accantonamento di oneri per contenzioso da controversie lavoro di Euro 2.531.800, che, in caso di confronto con il dato dell'anno precedente, va sterilizzato.

Dunque la diminuzione del "Totale dei costi di Produzione" dell'anno 2014, rispetto al dato del 2013, è in realtà più elevata, e pari a Euro 3.637.312 + Euro 2.531.800 = Euro 6.169.112.

Ciò, a testimonianza dell'azione di governance dell'Ente durante la fase commissariale, in particolare nell'attuazione di politiche di contrazione della spesa, e di contrasto alla riduzione dei finanziamenti provenienti dal Bilancio dello Stato e quelli derivanti dall'attività progettuale.

E' inoltre stata implementata l'azione volta a ridurre i costi sostenuti per l'acquisizione di beni e servizi attraverso il monitoraggio delle procedure di approvvigionamento dei beni in parola utilizzati dai responsabili dei CRA e delle procedure per gli acquisti centralizzati al fine di migliorarne l'efficacia.

Si è sviluppato il processo di razionalizzazione dei costi per utenze finalizzato al loro costante monitoraggio. E' stata sviluppata la possibilità di utilizzare strumenti contrattuali del noleggio, leasing per contrastare la contrazione dei finanziamenti per l'acquisto di beni durevoli e la loro manutenzione.

Non si è, inoltre, ritenuto di iscrivere in bilancio, tra gli accantonamenti di fine anno, le somme relative il contenzioso con l'INAIL (peraltro risalente all'anno 2012 e non presente né nel bilancio per tale anno, né in quello dell'anno 2013), avente ad oggetto le modalità di pagamento per l'assicurazione contro gli infortuni del personale dipendente nella forma della gestione ordinaria (oggetto di procedura esecutiva attivata dall'INAIL stessa).

Tale scelta è conseguente all'attivazione di apposito iter giudiziario a difesa dell'Ente e di correlato tavolo tecnico con Controparte, per gli approfondimenti giuridici finalizzati alla soluzione della questione a livello normativo. In conseguenza di ciò nel 2014 è stata disposta dal Tribunale di Roma la sospensione della pretesa attorea e rinviata l'udienza delle Parti alla fine dell'anno 2015.

## Investimenti effettuati

Nel corso dell'anno 2014, si è proceduto a realizzare interventi nel campo delle attrezzature scientifiche in uso presso i Dipartimenti/Centri, avviando un *ammodernamento delle stesse, ricorrendo anche a fondi per il finanziamento* dell'attività di ricerca, art. 14, c. 3, della L. 24 dicembre 2012, n. 229, trasferiti all'Ente dal Ministero della Salute.

Si rappresenta di seguito la tipologia degli investimenti realizzati nel corso del 2014 per apparecchiature scientifiche.

| INVESTIMENTI ATTREZZATURE SCIENTIFICHE | Anno 2014 |
|---|---|
| Cromatografi gascromatografi e accessori | 411.621 |
| Microscopi e accessori | 216.746 |
| Citofluorimetri | 198.149 |
| Autoclave da pavimento | 172.189 |
| Apparecchi di misura | 131.747 |
| Spettrometri, spettrofotometri e accessori | 120.333 |
| Rivelatori | 109.129 |
| Autocampionatori | 108.385 |
| Frigoriferi e congelatori | 74.414 |
| Ecografi | 47.580 |
| Cappe | 38.618 |
| Lettori per piastre | 29.048 |
| Generatori | 24.401 |
| Incubatori | 23.632 |
| Centrifughe e microcentrifughe | 22.479 |
| Bilance | 16.065 |
| Gruppi di continuità | 14.175 |
| Defibrillatori | 13.786 |
| Termociclatori | 12.660 |
| Agitatori | 6.159 |

# *Il bilancio del periodo*

## Principi e criteri adottati per la redazione del bilancio

Il Bilancio è redatto in conformità alle disposizioni contenute nel Regolamento di contabilità dell'Istituto, emanato con Decreto presidenziale 24 gennaio 2003, che rimanda alle disposizioni del Codice civile (artt. 2423 e successivi), nonché alle disposizioni contenute nel DPR 27 febbraio 2003 n. 97 con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20 marzo 1975 n. 70", che rimandano, anch'esse, alle disposizioni del Codice civile (artt. 2423 e successivi) ed ai principi contabili emanati dal Consiglio Nazionale dei dottori commercialisti e degli esperti contabili , e, ove necessario, dai principi contabili internazionali dell' IASC (International Accounting Standards Committee).

Il Bilancio è costituito dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla presente nota integrativa, redatta ai sensi dell'articolo 2427 del Codice Civile, che costituisce, per effetto dell'articolo 2423, parte integrante del Bilancio d'esercizio.

I prospetti di Stato Patrimoniale e di Conto Economico, nonché gli schemi esplicativi utilizzati in nota integrativa, sono quelli stabiliti dal Codice civile agli artt. 2424, 2425, 2427, adattati, ove necessario, alle peculiarità dell'Istituto, conformemente a quanto al riguardo disposto dal Regolamento di contabilità dell'Istituto e dal DPR 97/2003.

In conformità alle disposizioni civilistiche, i dati relativi all'esercizio 2014 sono messi a confronto con i valori rilevati nell'esercizio precedente.

## Criteri di valutazione

La valutazione delle voci di bilancio è stata fatta ispirandosi a criteri generali di prudenza e competenza nel rispetto del dettato di cui all' art. 4, comma 1, all. 1 del D.P.R. 97/2003, e avendo, inoltre, come parametro di riferimento il principio della continuazione dell'attività.

Si espongono, di seguito, i più significativi criteri di valutazione adottati, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 43, comma 2, all. 14, del D.P.R. 97/2003 (articolo espressamente richiamato dalla Deliberazione n. 2 allegata al verbale n. 33 del Consiglio di Amministrazione dell'Istituto del 13 novembre 2003) ed eventuali specificazioni sono contenute nel commento alle singole poste di bilancio.

Anche per il 2014 è proseguita la stesura del rendiconto economico secondo quanto stabilito dal principio contabile n. 29, che considera il processo di formazione del bilancio d'esercizio essenzialmente un processo di stima che, seppur di natura soggettiva, non deve mai essere arbitrario.

Altro elemento valutato per la corretta iscrizione in bilancio dei contributi che l'Istituto riceve da enti terzi è stato il postulato della competenza economica in base alla quale, come è noto, i fatti, gli eventi e le operazioni devono essere rilevati in bilancio alla loro manifestazione economica piuttosto che alla loro manifestazione monetaria.

Da quanto sopra premesso si è operato nel modo seguente:

⇨ i contributi e i corrispettivi derivanti da contratti stipulati in anni antecedenti al 2005, e i cui residui, che ancora permangono non essendo conclusa l'attività scientifica, sono stati iscritti in bilancio come risconti passivi pluriennali, nel rispetto del principio della continuità. Gli stessi sono stati, inoltre, rivalutati sulla base della percentuale di sviluppo che i rispettivi progetti di ricerca hanno avuto nel corso dell'anno 2014.

⇨ i contributi e i corrispettivi riferiti a contratti stipulati a partire dall'anno 2005 sono stati valutati secondo il criterio dei "lavori in corso su ordinazione", introdotto a partire dal rendiconto economico 2005.

Occorre precisare che svolge un importante ruolo nella contabilizzazione dei lavori in corso su ordinazione il principio della prevalenza della sostanza sulla forma, introdotta come già sopra detto dal principio della funzione economica relativa all'elemento dell'attivo o del passivo considerato.

Allo stesso tempo però non bisogna dimenticare il principio della prudenza per il quale in bilancio devono essere iscritti tutti i costi anche potenziali di competenza dell'esercizio, mentre i ricavi non possono essere iscritti se non effettivamente realizzati.

Considerato che il principio della competenza economica e della prudenza non possono essere applicati insieme in quanto in contrasto, nei lavori in corso su ordinazione il compromesso nasce dalla applicazione della IV Direttiva CE che dispone che "i lavori in corso su ordinazione possono essere iscritti sulla base dei corrispettivi contrattuali maturati con ragionevole certezza".

Nel corso dell'anno 2014 si è proseguito nel miglioramento del sistema di rilevazione analitica dei costi sostenuti per ciascuna commessa, così da poter riuscire a rappresentare, con ragionevole certezza, il margine di contribuzione di ciascuna di essa alla determinazione del risultato economico d'esercizio.

La rilevazione contabile delle commesse secondo il criterio dei lavori in corso su ordinazione, sta permettendo il graduale abbandono della precedente logica di rilevazione, quale era il risconto; infatti, la determinazione del risconto inteso come quota di proventi da rinviare al futuro esercizio, presuppone l'esistenza di valori numerari certi (quantificati con un semplice calcolo aritmetico). Ma la determinazione dei proventi delle commesse dell'Ente dipende dal verificarsi di molteplici condizionamenti contrattuali, tali da rendere incerto l'importo finale, fino al momento della definitiva approvazione da parte del committente del lavoro svolto.

Il sistema di rappresentazione economica delle commesse, secondo il principio dei "Lavori in corso su ordinazione", ha consentito, e consentirà sempre più, di analizzare periodicamente lo stato di avanzamento delle singole commesse, permettendo alla Direzione degli Affari Amministrativi di attivare, in tempi accettabili, tutte le procedure necessarie per il rispetto degli obblighi contrattuali qualora ciò non avvenisse (cd. circolarizzazione dei crediti).

***

***RIMANENZE DI MAGAZZINO*** Le giacenze di magazzino (materie prime, secondarie e di consumo;) sono state valutate al minore fra costo d'acquisto e il valore di presumibile realizzazione desunto dall'andamento del mercato (art. 2426 n. 9 codice civile).

***RIMANENZE DI LAVORI IN CORSO*** Le rimanenze dei lavori in corso delle commesse relative ai contratti e convenzioni stipulate con enti esterni per la realizzazione di specifici progetti di ricerca sono state valutate utilizzando il metodo della percentuale di completamento così come previsto dal principio contabile n. 23.

***CREDITI*** I crediti sono stati valutati secondo il presumibile valore di realizzo, come precisato dall'art. 2426, n. 8) Codice civile.

***CONTRIBUTI IN C/CAPITALE*** I contributi volti all'acquisto, ristrutturazione, ammodernamento di immobilizzazioni sono esposti in bilancio con modalità che prevede "l'accredito graduale al conto economico" in connessione alla vita utile del bene (principio contabile n. 16). Tale metodo consiste nell'accreditare al conto economico il contributo gradatamente sulla vita utile dei cespiti. Con il metodo "dei risconti" i contributi, imputati al conto economico, vengono rinviati per competenza agli esercizi successivi attraverso l'iscrizione dei risconti passivi. L'Istituto ha ritenuto, altresì, di mantenere la rappresentazione dei contributi in c/capitale contabilizzati negli anni precedenti come posta del patrimonio netto. Vengono ridotti, alla fine di ogni esercizio, con accredito al conto economico, per un ammontare pari alla somma delle quote di ammortamento dei beni acquistati con tali contributi (sterilizzazione ammortamenti).

***FONDI PER RISCHI E ONERI*** Sono stanziati per coprire perdite o debiti di esistenza certa o probabile, dei quali tuttavia al momento non sono determinabili l'ammontare o la data di sopravvenienza.

***DEBITI*** Sono iscritti al loro valore nominale.

***RATEI E RISCONTI PASSIVI*** Sono determinati secondo il criterio della effettiva competenza temporale.

## Criteri di riconoscimento dei ricavi e dei costi

I ricavi per contributi in conto esercizio vengono riconosciuti in base alla delibera di finanziamento e imputati al conto economico al momento della loro assegnazione; i ricavi dei contributi in conto capitale, derivanti dalla stipula di contratti e convenzioni con enti esterni ai sensi dell'art. 2 lettera b) del DPR 70/2001, sono imputati al conto economico con i criteri seguenti:

⇨ per le convenzioni e contratti stipulati in anni antecedenti all'anno 2005 attraverso il risconto della quota di contributo non utilizzata al 31.12.2014 di ciascun anno;

⇨ per le convenzioni e contratti stipulati in anni successivi all'anno 2005 attraverso il criterio dei lavori in corso su ordinazione per l'importo della commesse considerate definitive al 31.12.2014, e cioè accettate, dal committente.

I ricavi per servizi resi sono riconosciuti al momento in cui viene erogato il servizio.

I costi sono imputati al conto economico nel rispetto del principio della competenza economica.

# *L'analisi delle voci di bilancio*

Si premette che le voci non movimentate nel bilancio non sono indicate nella presente nota integrativa. Di conseguenza, la numerazione delle voci presenta dei salti nella numerazione in relazione alle voci non movimentate.

## Stato Patrimoniale: Attività

### B. IMMOBILIZZAZIONI

Si evidenzia che l'inventario completo delle immobilizzazioni, esposte nei paragrafi successivi in maniera sintetica e tabellare, è consultabile presso l'Ufficio del Consegnatario.

Gli incrementi dei valori attivi rappresentano le acquisizioni intervenute nel corso del 2014; i decrementi dei valori dell'attivo rappresentano le cancellazioni dagli inventari dei beni mobili fuori uso o comunque non più rispondenti alle esigenze istituzionali, autorizzate con decreto del Direttore Generale.

### B- I. IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI

Le immobilizzazioni immateriali possedute al 31.12.2014 dall'Istituto sono costituite da software e brevetti (riepilogati sotto la voce 3) "diritti di brevetto e di utilizzazione delle opere dell'ingegno"), da immobilizzazioni immateriali in corso e da incrementi su beni di terzi (voce "altre immobilizzazioni immateriali").

| VALORE NETTO CONTABILE | Valori al 31.12.2014 | Valori al 31.12.2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Diritti di brevetto e di utilizzazione delle opere d'ingegno | 33.593 | 84.662 | (51.069) |
| Immobilizzazioni in corso e acconti | 42.169 | - | 42.169 |
| Altre immobilizzazioni immateriali | 1.573.960 | 1.894.352 | (320.392) |
| **TOTALE** | **1.649.722** | **1.979.014** | **(329.292)** |

*B-I-3) Diritti di brevetto e di utilizzazione delle opere dell'ingegno*

La voce è costituita dal software capitalizzabile e dai brevetti. La *movimentazione nell'anno del valore netto contabile è la seguente:*

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Software | 84.662 | - | 51.069 | 33.593 |
| Brevetti | - | - | - | - |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **84.662** | | **51.069** | **33.593** |

La movimentazione nell'anno dei valori attivi è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Software | 2.102.369 | 12.078 | - | 2.114.447 |
| Brevetti | 1.144.018 | - | - | 1.144.018 |
| **Totale Valori Attivi** | **3.246.387** | **12.078** | **-** | **3.258.465** |

La movimentazione nell'anno dei fondi ammortamento è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Amm.to Software | (2.017.707) | (63.147) | - | (2.080.854) |
| F.do Amm.to Brevetti | (1.144.018) | - | - | (1.144.018) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(3.161.725)** | **(63.147)** | **-** | **(3.224.872)** |

*B-I-6) Immobilizzazioni immateriali in corso*

La movimentazione nell'anno delle immobilizzazioni in oggetto è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Immobilizzazioni immateriali in corso | - | 42.169 | | 42.169 |
| **Totale** | **-** | **42.169** | **-** | **42.169** |

La voce è costituita dal valore delle opere di ristrutturazione/manutenzione (Lavori di demolizione e ricostruzione dell'Edificio n. 35 sito nell'area demaniale, concessa in uso perpetuo a titolo gratuito all'Ente, compresa nello spazio con accesso da Via del Castro Laurenziano n. 25 e da P.le Valerio Massimo, n. 5) per la nuova sede del "Centro Operativo per l'allocazione di organi, cellule e tessuti" del Centro Nazionale Trapianti – anticipazione 10% di cui articolo 140, commi 2 e 3 del DPR 207/2010 Contratto Repertorio n. 3616 Fascicolo n. 2651 del 24.02.2014 – Impresa Burlandi Franco S.r.l.) capitalizzabili su beni di proprietà di terzi, non ancora collaudate alla data di bilancio.

*B-I-7) Altre immobilizzazioni immateriali*

La voce in oggetto è costituita dagli "incrementi su beni di terzi", ovvero dal valore delle opere di ristrutturazione/manutenzione capitalizzabili su beni di proprietà di terzi.

La movimentazione nell'anno del valore netto contabile è dunque la seguente:

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 41.131.373 | 356.381 | - | 41.487.754 |
| Fondi ammortamento | (39.237.021) | (676.773) | - | (39.913.794) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **1.894.352** | **(320.392)** | **-** | **1.573.960** |

La movimentazione nell'anno dei valori attivi è la seguente:

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Incrementi su beni di Terzi | 41.131.373 | 356.381 | - | 41.487.754 |
| **Totale** | **41.131.373** | **356.381** | **-** | **41.487.754** |

L'incremento dei valori dell'attivo pari ad Euro 356.381 è costituito dalle opere di ristrutturazione/manutenzione capitalizzabili su beni di proprietà di terzi. In particolare tale opere sono riferibili a manutenzioni straordinarie relative ai "servizi igienici" per Euro 118.731 (Ditta Edil Nicosanti), "impianti di condizionamento" per Euro 56.458 (Ditta S.F.E. Elettroimpianti) ed a manutenzioni straordinarie per la realizzazione di un Laboratorio a contaminazione controllata a servizio del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza alimentare per Euro 181.192 (Ditta Galvani).

I beni di proprietà di terzi, oggetto delle opere di ristrutturazione/manutenzione sopra menzionate, sono compresi in due distinti compendi demaniali, il primo avente accesso da Via del Castro Laurenziano, n. 25 e da P.le Valerio Massimo, n. 5, il secondo con accesso da Viale Regina Elena, n. 299 e Via del Castro Laurenziano, n. 10.

La movimentazione nell'anno dei fondi ammortamento è la seguente:

| ALTRE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Ammortamento Incrementi su Beni di Terzi | (39.237.021) | (676.773) | - | (39.913.794) |
| **Totale** | **(39.237.021)** | **(676.773)** | **-** | **(39.913.794)** |

## B- II. Immobilizzazioni materiali

Le immobilizzazioni materiali possedute al 31.12.2014 dall'Istituto sono costituite da fabbricati, da impianti e macchinari, da attrezzature industriali e commerciali, da immobilizzazioni materiali in corso e dalla voce "altri beni" che comprende materiale bibliografico, apparecchi telefonici e radiomobili e mezzi di trasporto stradali leggeri.

| VALORE NETTO CONTABILE | Valori al 31.12.2014 | Valori al 31.12.2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Terreni e fabbricati | 12.068.370 | 12.585.133 | (516.763) |
| Impianti e macchinari | 11.810.373 | 12.806.998 | (996.625) |
| *Attrezzature industriali e commerciali* | 2.043.459 | 2.355.079 | (311.620) |
| Altri beni | 10.945.298 | 11.628.549 | (683.251) |
| Immobilizzazioni in corso e acconti | - | - | - |
| **TOTALE** | **36.867.500** | **39.375.759** | **(2.508.259)** |

### *B-II-1) Terreni e fabbricati*

Nella voce in oggetto è evidenziato il costo d'acquisto dell'immobile sito in Via Giano della Bella numero civico, comprensivo degli oneri accessori di acquisto, nonché delle manutenzioni straordinarie capitalizzate.

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 17.227.007 | - | - | 17.227.007 |
| Fondi ammortamento | (4.641.874) | (516.763) | | (5.158.637) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **12.585.133** | **(516.763)** | **-** | **12.068.370** |

*B-II-2) Impianti e macchinari*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione concernenti "Impianti generici", "Impianti per Laboratorio" e "Macchinari e Attrezzature per Laboratorio" è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 84.244.765 | 1.901.453 | 843.612 | 85.302.606 |
| Fondi ammortamento | (71.062.584) | (2.896.433) | (841.967) | (73.117.050) |
| Fondi svalutazione | (375.183) | - | - | (375.183) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **12.806.998** | **(994.980)** | **1.645** | **11.810.373** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** come di seguito rappresentato, tiene conto delle nuove acquisizioni intervenute nel corso dell'anno 2014 e delle dismissioni parimenti intervenute nel corso dello stesso esercizio:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Impianti Generici | 1.869.868 | 4.907 | - | 1.874.775 |
| Impianti per Laboratorio | 520.653 | - | - | 520.653 |
| Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | 81.854.244 | 1.896.546 | 843.612 | 82.907.178 |
| **Totale Valori Attivi** | **84.244.765** | **1.901.453** | **843.612** | **85.302.606** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Impianti Generici | 1.869.868 | 4.907 | - | 1.874.775 |
| Impianti per Laboratorio | 520.653 | - | - | 520.653 |
| Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | 81.854.244 | 1.896.546 | 843.612 | 82.907.178 |
| **Totale Valori Attivi** | **84.244.765** | **1.901.453** | **843.612** | **85.302.606** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Sval.ne Impianti Generici | - | - | - | - |
| F.do Sval.ne Impianti per Laboratorio | (254.804) | - | - | (254.804) |
| F.do Sval.ne Macchinari e Attrezzature per Laboratorio | (120.379) | - | - | (120.379) |
| **Totale Fondi Svalutazione** | **(375.183)** | **-** | **-** | **(375.183)** |

*B-II-3) Attrezzature industriali e commerciali*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione concernenti "Mobili, arredi e dotazioni ordinarie d'ufficio", "Mobili e arredi per laboratorio", "*Costruzioni leggere*" e "Macchine d'ufficio elettroniche" è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 26.159.281 | 738.873 | 601.695 | 26.296.459 |
| Fondi ammortamento | (23.617.867) | (1.049.597) | (600.799) | (24.066.665) |
| Fondi svalutazione | (186.335) | - | - | (186.335) |
| **Valore netto contabile** | **2.355.079** | **(310.724)** | **896** | **2.043.459** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | 5.686.198 | 47.560 | 28.114 | 5.705.644 |
| Mobili e Arredi per Laboratorio | 3.700.317 | 37.464 | 4.510 | 3.733.271 |
| **Totale B** | **9.386.515** | **85.024** | **32.624** | **9.438.915** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| Costruzioni Leggere | 112.191 | - | - | 112.191 |
| **Totale E** | **112.191** | **0** | **0** | **112.191** |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| Hardware | 15.998.523 | 650.559 | 539.337 | 16.109.745 |
| Macchinari per Ufficio | 662.052 | 3.290 | 29.734 | 635.608 |
| **Totale G** | **16.660.575** | **653.849** | **569.071** | **16.745.353** |
| **Totale Valori Attivi** | **26.159.281** | **738.873** | **601.695** | **26.296.459** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| F.do Amm.to Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | (5.396.801) | (102.024) | (28.114) | (5.470.711) |
| F.do Amm.to Mobili e Arredi per Laboratorio | (2.928.816) | (238.041) | (4.510) | (3.162.347) |
| **Totale B** | **(8.325.617)** | **(340.065)** | **(32.624)** | **(8.633.058)** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| F.do Amm.to Costruzioni Leggere | (101.584) | (3.049) | - | (104.633) |
| **Totale E** | **(101.584)** | **(3.049)** | **-** | **(104.633)** |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| F.do Amm.to Hardware | (14.618.060) | (687.452) | (538.440) | (14.767.072) |
| F.do Amm.to Macchinari per Ufficio | (572.606) | (19.030) | (29.734) | (561.902) |
| **Totale G** | **(15.190.666)** | **(706.482)** | **(568.174)** | **(15.328.974)** |
| **Totale Valore dei Fondi d'Ammortamento** | **(23.617.867)** | **(1.049.596)** | **(600.798)** | **(24.066.665)** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| ***b) MOBILIO E MACC. ORD. UFFICIO*** | | | | |
| F.do Svalne Mobili, Arredi e Dotazioni Ordinarie d'Ufficio | (6.547) | - | - | (6.547) |
| F.do Svalne Mobili e Arredi per Laboratorio | (114.893) | - | - | (114.893) |
| **Totale B** | **(121.440)** | - | - | **(121.440)** |
| ***e) COSTRUZIONI LEGGERE*** | | | | |
| F.do Svalne Costruzioni Leggere | - | - | - | - |
| **Totale E** | - | - | - | - |
| ***g) MACCHINE D'UFFICIO ELETTRONICHE*** | | | | |
| F.do Svalne Hardware | - | - | - | - |
| F.do Svalne Macchinari per Ufficio | (64.895) | - | - | (64.895) |
| **Totale G** | **(64.895)** | - | - | **(64.895)** |
| **Totale Valore dei Fondi di Svalutazione** | **(186.335)** | - | - | **(186.335)** |

*B-II-4) Altri beni*

La movimentazione dei valori attivi e dei relativi fondi di ammortamento e svalutazione è la seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Valori attivi | 22.100.086 | 381.329 | 3.416 | 22.477.999 |
| Fondi ammortamento | (10.446.201) | (1.064.580) | (3.416) | (11.507.365) |
| Fondi svalutazione | (25.336) | - | - | (25.336) |
| **Totale Valore Netto Contabile** | **11.628.549** | **(683.251)** | - | **10.945.298** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **valori attivi** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Materiale Bibliografico | 21.684.255 | 374.759 | - | 22.059.014 |
| Apparecchi Telefonici e Radiomobili | 230.273 | 6.570 | 3.416 | 233.427 |
| Mezzi di Trasporto Stradali Leggeri | 185.558 | - | - | 185.558 |
| **Totale Valori Attivi** | **22.100.086** | **381.329** | **3.416** | **22.477.999** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di ammortamento** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| F.do Amm.to Materiale Bibliografico | (10.104.598) | (1.045.678) | - | (11.150.276) |
| F.do Amm.to Apparecchi Telefonici e Radiomobili | (197.680) | (6.852) | (3.416) | (201.116) |
| F.do Amm.to Mezzi di Trasporto | (143.923) | (12.050) | - | (155.973) |
| **Totale Valore dei Fondi Ammortamento** | **(10.446.201)** | **(1.064.580)** | **(3.416)** | **(11.507.365)** |

Il dettaglio, per categoria di cespiti, della movimentazione dei **fondi di svalutazione** è il seguente:

| | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| F.do SvaLne Materiale Bibliografico | (10.682) | - | - | (10.682) |
| F.do SvaLne Apparecchi Telefonici e Radiomobili | (14.654) | - | - | (14.654) |
| F.do SvaLne Mezzi di Trasporto | - | | - | - |
| **Totale Valore dei Fondi di Svalutazione** | **(25.336)** | | - | **(25.336)** |

*B-II-5) Immobilizzazioni materiali in corso*

Tale posta accoglie gli eventuali cespiti presenti nel "transitorio" in attesa di inventariazione.

| IMMOBILIZZAZIONI IN CORSO E ACCONTI | Valori al 31.12.2013 | Incrementi | Decrementi | Valori al 31.12.2014 |
|---|---|---|---|---|
| Immobilizzazioni materiali in corso | - | | - | - |
| Totale | - | - | - | - |

## B - III. IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE

### *1) Partecipazioni*

L'importo di Euro 40.000 è rappresentato da Euro 30.000 come quota associativa di partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, per il tramite dell'Organismo di Valutazione e Accreditamento, al "Consorzio Pubblico per l'Accreditamento Società consortile a responsabilità limitata" (COPA) e da Euro 10.000, quale quota di partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, alla società "Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening- Società Consortile a Responsabilità limitata" (CNCCS).

| PARTECIPAZIONI | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| C.O.P.A. | 30.000 | 30.000 | - |
| C.N.C.C.S. | 10.000 | 10.000 | - |
| Totale | 40.000 | 40.000 | - |

### *2) Crediti*

L'importo di Euro 36.900 è rappresentato dal deposito cauzionale, produttivo di interessi legali, a fronte di contratti di locazione di immobili urbani adibiti ad uso diverso da quello di abitazione stipulati dal Centro Nazionale Sangue.

## C. ATTIVO CIRCOLANTE

### C - I. RIMANENZE

#### *C - I - 1) Materie prime sussidiarie e di consumo*

Le rimanenze sono state rilevate in base alla valorizzazione delle giacenze dei magazzini dell'Istituto, avvenuta utilizzando la procedura di magazzino informatizzata gestita dal Consegnatario.

| RIMANENZE | 2014 | 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Monouso e Vetrerie | 3.296 | 4.343 | (1.047) | -24,1% |
| Prodotti Chimici | 30.997 | 28.994 | 2.003 | 6,9% |
| Cancelleria | 34.383 | 45.951 | (11.568) | -25,2% |
| Prodotti Tecnici | 69.924 | 75.165 | (5.241) | -7,0% |
| Gas e Ghiaccio | 8.286 | 9.184 | (898) | -9,8% |
| | **146.886** | **163.637** | **(16.751)** | **-10,2%** |

#### *C-I-3) Lavori in corso su ordinazioni*

Come già specificato nelle premesse, per le convenzioni e contratti che l'Istituto ha stipulato con enti esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca, a partire dall'anno 2005, si è individuato nel principio dei Lavori in corso su ordinazione il più idoneo sistema di rilevazione per rappresentare in bilancio i valori che derivano dall'esecuzione della convenzione intesa, da adesso in poi, come "commessa".

La nuova versione del principio contabile n. 23, da applicarsi ai bilanci chiusi a partire dal 31 dicembre 2014, sostituisce quella entrata in vigore nel 2005.

Il nuovo principio definisce in modo puntuale i requisiti necessari per l'applicazione del criterio della percentuale di completamento.

In particolare, per i lavori ultrannuali, l'applicazione di tale criterio diventa obbligatoria quando:

1) esiste un contratto vincolante per le parti che ne definisca in modo chiaro le obbligazioni (tra cui il diritto al corrispettivo per l'esecutore);
2) il diritto ad ottenere il corrispettivo matura con ragionevole certezza (ad esempio quando il contratto garantisce, all'esecutore dell'opera, il risarcimento dei costi sostenuti più un congruo margine qualora il committente recedesse) progressivamente durante l'esecuzione dei lavori;
3) non vi sono condizioni di incertezza con riferimento a condizioni contrattuali o fattori esterni tali da rendere dubbia la capacità dei contraenti a far fronte alle obbligazioni;
4) il risultato può essere attendibilmente misurato.

Tanto premesso, si evidenzia come tra i due metodi previsti dai principi contabili nazionali per la rappresentazione in bilancio dei valori, che derivano dai lavori in corso su ordinazione, si è scelto quello della percentuale di completamento, rispetto al criterio della commessa completata, al fine di rappresentare in bilancio il margine di commessa stimato sul contratto, man mano che esso matura in funzione dello stato di avanzamento della stessa.

Un'altra novità riguarda le commesse di breve durata (inferiore all'anno) per cui il nuovo OIC 23 consente di applicare o il criterio della commessa completata o quello della percentuale di completamento anche per tale tipologia di contratti. Anche per questi si è preferito adottare unitariamente il principio della percentuale di completamento.

Si è proseguito nel miglioramento del sistema di rilevazione analitica dei costi diretti riferibili a ciascuna commessa, al fine di rendere possibile la determinazione della percentuale di completamento in maniera sempre più attendibile.

La valutazione delle rimanenze finali dei lavori in corso su ordinazione è stata effettuata sulla base dello stato di avanzamento dell'attività.

La percentuale di stato di avanzamento è stata determinata utilizzando il rapporto tra i costi sostenuti, nel corso dell'anno di riferimento, ed il totale dei costi originariamente stimati (metodo cost to cost). Questi ultimi, sono stati identificati prendendo il preventivo dei costi, presentato dal responsabile scientifico al momento dell'approvazione della commessa da parte dell'Istituto (cd. piano economico-finanziario).

La percentuale di avanzamento così ottenuta, è stata rapportata al totale del corrispettivo complessivo pattuito (pari al totale dei costi + la quota di overhead) così da determinare il valore da attribuire alle rimanenze finali dei lavori di competenza dell'esercizio di riferimento.

Dall'applicazione di questo criterio, nel conto economico, il valore dei lavori eseguiti dall'Istituto nell'esercizio 2014 è stato così rilevato:

a) nel Valore della produzione quale variazione tra:

- rimanenze finali di lavori in corso, comprensivi della quota di lavori eseguita nell'esercizio
- rimanenze iniziali di lavori in corso, comprensivi dei costi diretti sostenuti, riferiti alle commesse, di competenza dell'anno.

Nello stato patrimoniale il valore dei lavori eseguiti è stato contabilizzato:

⇨ tra le attività, quale rimanenza finale, l'intero montante dei lavori in corso eseguiti fino alla data del 31.12.2014;

⇨ tra le passività, come debiti, così suddivisi:

⇨ anticipi da clienti, qualora nel contratto sottoscritto è stata prevista l'erogazione di un anticipo prima dell'inizio lavori;

⇨ acconti da clienti, qualora nel contratto è prevista l'erogazione di rate di corrispettivo a fronte della consegna da parte dell'Istituto di quote di lavori riconducibili ad uno "stato di avanzamento lavori", e per i quali, al 31.12.2014 non si è avuta notizia da parte del committente dell'avvenuta accettazione definitiva (non definitivi).

Con riferimento agli anticipi ed agli acconti, il nuovo principio contabile n. 23 chiarisce che devono essere iscritti tra le passività fino al termine dei lavori e solo al momento della fatturazione devono essere riclassificati tra i ricavi (storno dal passivo con contropartita la rilevazione di un ricavo).

In ogni caso, il ricavo deve essere rilevato solo quando vi è la certezza che il ricavo maturato è riconosciuto in modo definitivo all'esecutore dei lavori.

Indipendentemente dal criterio di valutazione adottato, qualora sia probabile che i costi totali stimati eccedano i ricavi totali, la perdita probabile deve essere rilevata a decremento dei lavori in corso su ordinazione iscritti in bilancio.

Per quanto riguarda il valore dei lavori in corso per convenzioni relativamente all'anno 2014, come evidenziato nella tabella di seguito riportata, esso è notevolmente diminuito in quanto sono stati rilevati come ricavi numerosi

e importanti progetti il cui lavoro scientifico si è concluso e per i quali sono stati versati i saldi quali per esempio la seconda parte del Programma Italia-Usa – anno 2006/2010, grandi progetti in convenzione con il Ministero della Salute come per esempio "Guadagnare Salute" nati nell'anno 2010 e terminati nel 2013 con riconoscimento dei lavori nel 2014, alcuni dei progetti del 7 Programma Quadro della Commissione Europea e i progetti della Ricerca Finalizzata anno 2009.

| | Rimanenze iniziali Lavori in corso su convenzioni c/terzi al 01/01/2014 | Rimanenze Finali Lavori in corso su convenzioni c/terzi al 31/12/2014 |
|---|---|---|
| | | |
| Finanziamenti da cap. 202 (Ric. Fin. 1% FSN) | 16.155.369 | 18.101.724 |
| Finanziamenti da cap. 204 ( Lotta prev. uso sost. stupefacenti) | - | |
| Finanziamenti da cap. 216 (Contributi ricerche particolari) | 86.676.785 | 89.740.882 |
| Finanziamenti da cap. 205 (Prog.Cofinanziati Art.92 L.388/2000 ) | - | |
| Finanziamenti da cap. 203 (progetti di cui alla L 289/2002 - 1 anno ) | 43.021.178 | 1.815.128,00 |
| Finanziamenti da cap. 240 (progetti di cui all'art. 56 L289/2002 - 2 anno ) | - | |
| Finanziamenti da cap. 230 (accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività) | 37.000.000 | 50.628.627 |
| Finanziamenti da cap. 241 (programma Alleanza Contro il Cancro) | 27.882.799 | 27.882.799 |
| Finanziamenti da cap. 235 (Bando nazionale AIDS e ricerca sul vaccino HIV) | 7.450.308 | 7.450.308 |
| **Totale** | **218.186.439** | **195.619.468** |

### C- II. CREDITI

I crediti vantati dall'Istituto al 31.12.2014 sono pari a Euro 20.448.070. Si evidenzia che la maggiore parte del valore dei crediti è determinata dall'attività convenzionale/progettuale, il cui valore si riferisce all'importo complessivo risultante dall'accordo e/o dalla convenzione e/o dal progetto, indipendentemente dalla durata e dallo sviluppo delle attività progettuali.

La variazione dei crediti intervenuta nell'esercizio 2014 è evidenziata nella seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 1) Verso Clienti | 1.225.474 | 1.138.864 | 86.610 |
| 3) Verso Altri | 19.222.596 | 22.772.301 | (3.549.705) |
| **Totale** | **20.448.070** | **23.911.165** | **(3.463.095)** |

Si descrivono nei paragrafi successivi alcuni dettagli del valore dei crediti.

*C-II-1) Crediti verso clienti*

La voce "Crediti verso clienti" è così composta:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti verso Clienti per fatture emesse | 1.220.063 | 1.114.743 | 105.320 |
| Crediti verso Clienti per fatture da emettere | 5.411 | 24.121 | (18.710) |
| **Totale** | **1.225.474** | **1.138.864** | **86.610** |

La voce "Crediti verso clienti per fatture emesse" è così dettagliabile:

| CLIENTE | Valori in Euro al 31.12.2014 |
|---|---|
| BAGNOLI FUTURA S.P.A. | 192.800 |
| COMMISSARIO DELEGATO PER L'EMERGENZA BONIFICHE E TUTELA DELLE ACQUE DELLA REG. SICILIANA | 70.529 |
| C.T.S.V. | 70.000 |
| ELANCO ANIMAL HEALTH | 70.000 |
| COMUNITA' DI S. EGIDIO ACAP | 63.608 |
| Società Azionaria Materiale Ospedaliero - S.A.M.O S.p.A | 63.098 |
| MICROSIS S.R.L. | 56.202 |
| UNIBAR S.r.l. | 46.888 |
| TALETE S.P.A. | 30.500 |
| BIOLITEC ITALIA SRL | 26.400 |
| SOCIETA' MYSUI SRL | 24.200 |
| A.R.P.A.B. - AGENZIA REGIONALE PER LA PROTEZIONE DELL'AMBIENTE DELLA BASILICATA | 21.180 |
| AZIENDA MUNICIPALE AMBIENTE | 19.400 |
| REGENYAL LABORATORIES SRL | 17.830 |
| INDUSTRIA FARMACEUTICA GALENICA SENESE SRL | 17.702 |
| NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.r.l. | 17.542 |
| MAGGI SRL | 15.494 |
| FIS & DM SRL | 15.140 |
| SERVICE MEDICAL DISPOSABLE SRL | 14.543 |
| WELCARE INDUSTRIES SPA | 14.463 |
| MAVI SUD SRL | 14.286 |
| FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. | 13.542 |
| International Medical & Surgical Ind. Srl | 13.333 |
| ESAFARMA SRL | 12.944 |
| MEDIBERG SRL | 12.688 |
| MEDICO S.P.A. | 12.534 |
| LOHMANN HEALTH GMBH | 12.500 |
| ACS DOBFAR Info SA | 12.202 |
| ONIRIA Srl | 12.200 |
| PROBIOTICAL S.p.a. | 12.200 |
| COLLEZIONE NAZIONALE DI COMPOSTI CHIMICI E CENTRO SCREENING - SOCIETA' CONSORTILE (CNCCS | 12.100 |
| TECNO SUN SRL | 12.100 |
| EUROMEDICAL SRL | 12.000 |
| SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA | 11.590 |
| CROATIAN AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES | 11.200 |
| GPS S.R.L. | 11.163 |
| SERVIZI ITALIA SPA | 10.980 |
| BTLock International S.R.L. | 10.614 |
| I.R.MED Srl | 10.614 |
| I.R.A. ISTITUTO RICERCHE APPLICATE SRL | 10.614 |
| COMUNE DI GUGLIONESI | 10.000 |
| Altri | 101.140 |
| **Totale** | **1.220.063** |

### *C-II-3) Crediti verso altri*

La voce "Crediti verso altri" è composta principalmente da crediti verso il Ministero della Salute e da crediti verso altri Ministeri, Enti ed Istituzioni varie.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| b) Crediti per sovvenzioni e contributi da Enti ed Istituzioni | 18.266.826 | 21.585.314 | (3.318.488) |
| c) Crediti verso il personale dipendente | 51.885 | 53.557 | (1.672) |
| d) Crediti verso erario per imposte | 16.145 | 19.917 | (3.772) |
| g) Crediti verso erario per I.V.A. | - | - | - |
| i) Note di credito da ricevere | 146.958 | 35.290 | |
| n) Altri crediti | 740.782 | 1.078.223 | (337.441) |
| **Totale** | **19.222.596** | **22.772.301** | **(3.661.373)** |

### *C-II-3)-b) Crediti per sovvenzioni e contributi da Enti ed Istituzioni*

I crediti verso Enti ed Istituzioni sono pari a Euro 18.266.826, come evidenziato nella seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti verso enti, istituzioni ed altri su convenzioni | 18.266.826 | 21.585.314 | (3.318.488) |
| Fondo svalutazione crediti verso enti | - | - | - |
| **Totale** | **18.266.826** | **21.585.314** | **(3.318.488)** |

I debitori dell'Istituto compresi nella voce "Crediti verso Enti, istituzioni ed altri su convenzioni" sono in numero molto elevato. Si elencano dunque, nella tabella successiva quelli più significativi.

| CLIENTE | Valore in Euro al 31/12/2014 |
|---|---|
| MINISTERO DELLA SALUTE | 11.064.716 |
| MINISTERO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE | 4.621.809 |
| EUROPEAN COMMISSION - EUROPEAID DEVELOPMENT AND COOPERATION - DIRECTORATE GENERAL | 531.794 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL TERRITORIO DIREZIONE PER LA V.I.A. | 220.467 |
| EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS - EAHC - HEALTH UNIT | 168.792 |
| ISTITUTO SPERIMENTALE PER LA CEREALICOLTURA | 120.484 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE | 115.686 |
| COMUNE DI ALBANO LAZIALE | 100.000 |
| ASSOCIAZIONE ITALIANA CELIACHIA | 88.450 |
| ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DEL LAZIO E DELLA TOSCANA | 79.370 |
| A.T. GRADE S.R.L.- ADVANCED THERAPIES IN PHARMACEUTICAL GRADE | 60.000 |
| INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER CENTER INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCE | 60.000 |
| MERCK SHARP & DOHME | 56.253 |
| FONDAZIONE PER LA RICERCA SCIENTIFICA TERMALE | 49.500 |
| MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE E FORESTALI | 41.482 |
| ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELL'UMBRIA E DELLE MARCHE | 40.639 |
| REGIONE CALABRIA-TUTELA DELLA SALUTE | 38.737 |
| FONDAZIONE IRCCS OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, MANGAGALLI E REGINA ELENA | 37.443 |
| INTERNATIONAL AIDS SOCIETY | 35.497 |
| COMMISSIONE EUROPEA | 33.407 |
| UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA | 33.157 |
| IST. ZOOP. SPERIM. LOMBARDIA -EMILIA ROMAGNA- SEZ. BOLOGNA - REP. MERCEOLOGIA ALIMENTI | 27.726 |
| MINISTERO DELL'AMBIENTE | 21.000 |
| ENEA DIPARTIMENTO BAS | 20.658 |
| ACEA ATO 2 - GRUPPO ACEA S.P.A. | 20.658 |
| AGENZIA REGIONALE TRAPIANTI D'ORGANO E PATOLOGIE CONNESSE | 20.000 |
| Altri | 559.100 |
| **Totale** | **18.266.826** |

*C-II-3)-c) Crediti verso personale dipendente*

I crediti verso personale dipendente sono pari a Euro 51.885, come evidenziato nella seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti v/ personale | 51.885 | 53.557 | (1.672) |
| **Totale** | **51.885** | **53.557** | **(1.672)** |

Tali crediti si riferiscono ad importi erogati a personale dipendente dell'Istituto Superiore di Sanità che a vario titolo dovranno essere restituiti all'Istituto stesso.

*C-II-3)-d) Crediti verso erario per imposte*

La movimentazione nell'esercizio del conto in oggetto è evidenziato nella tabella seguente:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti IRAP | 15.254 | 15.254 | - |
| Crediti IRES | 891 | 4.663 | (3.772) |
| **Totale** | **16.145** | **19.917** | **(3.772)** |

*C-II-3)-g) Crediti verso erario per Iva*

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Crediti IVA | - | - | - |
| **Totale** | **-** | **-** | **-** |

*C-II-3)-m-n) Altri crediti*

Gli altri crediti sono pari a Euro 740.782, come evidenziato nella seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Anticipi a fornitori | - | - | 0 |
| Altri crediti | 740.782 | 1.078.223 | (337.441) |
| **Totale** | **740.782** | **1.078.223** | **(337.441)** |

La posta denominata "Altri crediti" accoglie, tra l'altro, l'importo di Euro 340.139 per crediti derivanti da risarcimento sinistri subiti dai dipendenti dell'ISS in esercizi precedenti, vantati nei confronti del "Circolo Due Ponti" di Roma, del "Comune di Roma", III e V Municipio, dell'"Assicurazione GROUPAMA" e da restituzione somme erroneamente versate all'INPS ed a Equitalia Gerit SpA.. L'importo pari ad Euro 400.359 accoglie crediti verso enti e istituzioni terze per personale dell'Istituto comandato presso terzi.

### *C-IV. Disponibilità liquide*

Si riporta di seguito la variazione intervenuta sulle disponibilità presso la Banca d'Italia Tesoreria Unica e Banca delle Marche nell'esercizio 2014.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Banca d'Italia Tesoreria Unica c/c n° 22349 | 38.718.927 | 39.920.085 | (1.201.158) |
| Banca delle Marche c/c n° 0000001 | 2.699.245 | 1.992.213 | 707.032 |
| **Totale** | **41.418.172** | **41.912.298** | **(494.126)** |

## Stato Patrimoniale: Passività

### A. PATRIMONIO NETTO

Il patrimonio netto dell'Istituto al 31.12.2014 è pari a Euro 68.649.738. La tabella che segue evidenzia la composizione del patrimonio e le variazioni intervenute nell'esercizio.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Fondo di dotazione | 91.099.669 | 91.099.669 | - |
| Contributi in conto capitale | 2.623.913 | 3.648.746 | (1.024.833) |
| Utili (Perdite) portati a nuovo | (21.118.850) | (17.320.029) | (3.798.821) |
| Risultato dell'esercizio | (3.954.996) | (3.798.821) | (156.175) |
| Arrotondam. per stampa bilancio | 2 | (4) | 6 |
| **Totale** | **68.649.738** | **73.629.561** | **(4.979.823)** |

#### A - I. FONDO DI DOTAZIONE

Il fondo di dotazione dell'Istituto non presenta variazione nell'esercizio.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Fondo di dotazione | 91.099.669 | 91.099.669 | - |
| **Fondo di dotazione** | **91.099.669** | **91.099.669** | **-** |

#### A - VI. CONTRIBUTI IN CONTO CAPITALE

La voce contributi in conto capitale si riferisce ai contributi ricevuti negli anni precedenti al 2010 per l'acquisto, ristrutturazione, ammodernamento di immobilizzazioni.

Allo stato attuale, dunque, i contributi in conto capitale sono formati da valori derivanti dal Decreto ministeriale 22 dicembre 2000, dalle delibere CIPE nn. 52 e 53 del 6/5/1998, e dalla L. 16.01.2003 n.3 art. 47 (spese di manutenzione ordinaria e straordinaria a carico dell'Istituto su beni concessi in uso perpetuo e gratuito). Tali contributi sono ridotti ogni anno per effetto della sterilizzazione degli ammortamenti (che comporta la neutralizzazione dell'effetto economico degli ammortamenti relativi alle immobilizzazioni acquisite con i contributi in oggetto).

La tabella che segue evidenzia la movimentazione della voce nell'esercizio 2014

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Contributi in conto capitale | 2.623.913 | 3.648.746 | (1.024.833) |
| **Contributi in conto capitale** | **2.623.913** | **3.648.746** | **(1.024.833)** |

### A- VIII. UTILI/PERDITE PORTATI A NUOVO

La voce riporta il disavanzo economico dell'esercizio 2013 portato a nuovo nell'esercizio 2014.

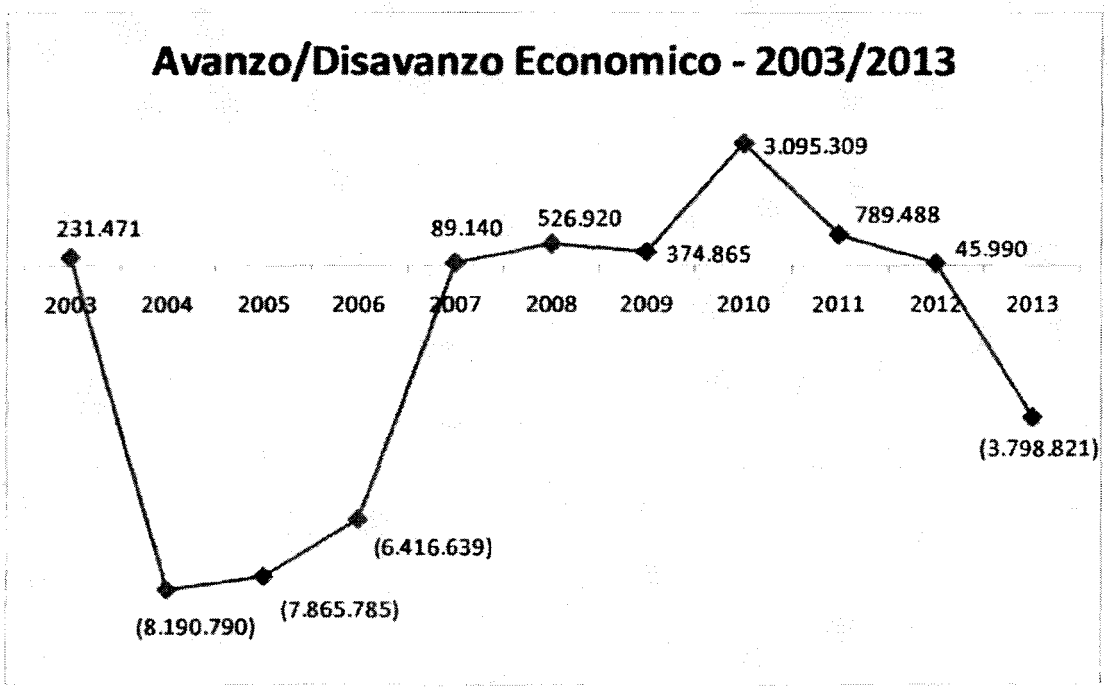
| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazioni |
|---|---|---|---|
| Avanzo economico portato a nuovo | - | - | - |
| Disavanzo economico portato a nuovo | (21.118.850) | (17.320.029) | (3.798.821) |
| **Totale** | **(21.118.850)** | **(17.366.020)** | **(3.798.821)** |

Alla data del 31.12.2014 l'ammontare delle perdite portate a nuovo è pari ad Euro 21.118.850.

L'ammontare del disavanzo economico portato a nuovo pari ad Euro 21.118.850 è costituito dalla somma dei disavanzi economici conseguiti negli anni 2004-2006 e 2013 per Euro 26.272.033 (rispettivamente Euro 8.190.790 per l'anno 2004, Euro 7.865.785 per l'anno 2005, Euro 6.416.639 per l'anno 2006 ed Euro 3.798.821 per l'anno 2013) detratti gli avanzi economici conseguiti negli anni 2003, 2007-2012 per Euro 5.153.183 (rispettivamente Euro 231.471 per

l'anno 2003, Euro 89.140 per l'anno 2007, Euro 526.920 per l'anno 2008, Euro 374.865 per l'anno 2009, Euro 3.095.309 per l'anno 2010, Euro 789.488 per l'anno 2011 ed Euro 45.990 per l'anno 2012).

| | Avanzo/Disavanzo Economico |
|---|---|
| 2003 | 231.471 |
| 2004 | (8.190.790) |
| 2005 | (7.865.785) |
| 2006 | (6.416.639) |
| 2007 | 89.140 |
| 2008 | 526.920 |
| 2009 | 374.865 |
| 2010 | 3.095.309 |
| 2011 | 789.488 |
| 2012 | 45.990 |
| 2013 | (3.798.821) |
| Totale | (21.118.850) |




Gli avanzi economici conseguiti negli anni 2003, 2007-2012 sono stati, destinati a parziale copertura dei disavanzi economici rilevati negli anni 2004-2006 e 2013.

## A- IX RISULTATO DELL'ESERCIZIO

Il disavanzo economico dell'esercizio 2014 è pari a Euro 3.954.996. Per l'analisi dei proventi e degli oneri che hanno determinato il risultato si rinvia ai dettagli del Conto Economico.

## B. FONDI PER RISCHI E ONERI

Nella voce "Fondi per rischi e oneri" trova allocazione il "Fondo per contenzioso controversie lavoro " per l'importo di Euro 2.531.800, a copertura del costo derivante da precedenti contenziosi giudiziari con il personale dell'Ente, anche a seguito di procedure di stabilizzazione, previste dalle LL. n. 296/2006 (L.F. 2007) e n. 244/2007 (L.F. 2008), ed ancora pendente presso l'Autorità giudiziaria.

| Fondo per contenzioso controversie lavoro | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Fondo per contenzioso controversie lavoro | 2.531.800 | - | 2.531.800 |
| **Totale** | **2.531.800** | **-** | **2.531.800** |

## D. DEBITI

I debiti verso terzi dell'Istituto possono così riassumersi:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 5) Acconti da clienti per convenzioni | 206.861.939 | 232.488.107 | (25.626.168) |
| 6) Debiti verso fornitori | 6.390.805 | 7.328.429 | (937.624) |
| 10) Debiti verso lo Stato ed altri soggetti pubblici | 0 | 0 | - |
| 11) Debiti tributari | 4.509.304 | 4.012.030 | 497.274 |
| 12) Debiti verso istituti di previdenza | 4.428.021 | 3.999.785 | 428.236 |
| 13) Altri debiti | 128.307 | 210.258 | (81.951) |
| **Totale** | **222.318.376** | **248.038.609** | **(25.720.233)** |

Nelle pagine successive sono evidenziati alcuni dettagli.

*D – 5) Acconti*

Sono compresi in tale voce le seguenti tipologie di debiti:

⇨ anticipi da clienti, derivanti dall'analisi contrattuale delle singole convenzioni sottoscritte dall'Istituto, per l'esecuzione di specifiche "commesse," e nelle quali è prevista l'erogazione di un anticipo prima dell'inizio lavori, o di altri eventuali anticipi, anche durante l'esecuzione del progetto, senza la consegna di alcun "stato di avanzamento lavori";

⇨ acconti da clienti derivanti dall'analisi contrattuale delle singole convenzioni stipulate dall'Istituto, per le quali sono state consegnati, all'ente committente, degli aggiornamenti sulle percentuali di completamento, che possono essere considerati degli "stato di avanzamento lavori" e per i quali, al 31.12.2014, non si è avuta notizia della loro accettazione (non definitivi).

Si fornisce di seguito, una specifica di tali lavori:

| | Anticipi da clienti 2013 | Acconti da clienti 2013 | Anticipi da clienti 2014 | Acconti da clienti 2014 |
|---|---|---|---|---|
| Finanziamenti da cap. 202 (Ric. Fin. 1% FSN) | 794.988 | 1.198.288 | 5.283.560 | 878.587 |
| Finanziamenti da cap. 216 e cap 230 (Contributi per l'esecuzione di ricerche ai sensi del DPR 70/2001 e derivanti da accordi di collaborazione con il Ministero della Salute) | 147.701.570 | 50.353.261 | 109.332.739 | 58.927.053 |
| Finanziamenti da cap 241 (progetto Alleanza Contro il Cancro) | 20.000.000 | 5.000.000 | 20.000.000 | 5.000.000 |
| Finanziamenti da cap. 235 (bando nazionale di ricerca e sperimentazione del vaccino HIV) | 6.240.000 | 1.200.000 | 6.240.000 | 1.200.000 |
| **Totale** | **174.736.558** | **57.751.549** | **140.856.299** | **66.005.640** |

*D- 6)* DEBITI VERSO FORNITORI

I debiti verso fornitori sono composti, negli importi più significativi, da debiti per fatture ricevute al 31.12.2014 (Euro 2.461.943), da debiti per fatture da ricevere, ovvero relativi a beni e/o servizi ricevuti nell'esercizio per i quali non è pervenuta la fattura entro la data di chiusura del bilancio (Euro 2.500.374), e da debiti verso enti di ricerca (Euro 1.428.488). Si sottolinea che i debiti verso enti di ricerca sono da inserire nel contesto dell'attività convenzionale/progettuale, il cui valore si riferisce all'importo complessivo risultante dall'accordo e/o dalla convenzione e/o dal progetto, indipendentemente dalla durata e dallo sviluppo delle attività progettuali.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Deb. vs fornitori di beni e servizi per fatture ricevute | 2.461.943 | 3.091.882 | (629.939) |
| Debiti per fatture da ricevere | 2.500.374 | 2.817.272 | (316.898) |
| Debiti V/Enti di ricerca | 1.428.488 | 1.419.275 | 9.213 |
| **Totale** | **6.390.805** | **7.328.429** | **(937.624)** |

La voce "Debiti verso fornitori di beni e servizi per fatture ricevute" è così dettagliabile:

| FORNITORE | Valori in Euro al 31.12.2014 |
|---|---|
| MANITALIDEA | 322.335 |
| ACEA ATO 2 - GRUPPO ACEA S.P.A. | 204.136 |
| QUIGROUP | 183.537 |
| ADIRAMEF | 156.221 |
| ELETTROBETON SUD SRL | 100.377 |
| S.I.A.L. - Società Italiana Articoli Laboratorio | 77.762 |
| CARLSON WAGONLIT ITALIA | 75.360 |
| INSTITUT PASTEUR | 61.292 |
| LIFE TECHNOLOGIES ITALIA FIL. LIFE TECNOLOGIES EUROPE B.V | 59.863 |
| 3V CHIMICA | 56.308 |
| SIRAM SPA | 45.211 |
| TRIOLINIUM CLINICAL TRIAL PROJECT MANAGEMENT LTD | 41.392 |
| QIAGEN | 39.676 |
| ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA | 33.929 |
| BECTON DICKINSON ITALIA | 33.231 |
| Ditta Eugenio Sabatini di Andrea Rondinini | 31.550 |
| DE VITTORIA | 28.779 |
| 3 C di Graziella Controzzi e C. | 24.034 |
| IL PENSIERO SCIENTIFICO EDITORE | 23.912 |
| TEAM OFFICE | 23.796 |
| IPR MARKETING | 23.790 |
| MEDISOFT Sistemi Informatici | 22.015 |
| MERCK | 21.474 |
| CHARLES RIVER LABORATORIES ITALIA | 20.285 |
| AREZZO FIERE E CONGRESSI | 18.870 |
| PERKIN ELMER ITALIA | 18.495 |
| Instrumentation Laboratory | 17.978 |
| AUROGENE | 16.497 |
| NIKON INSTRUMENTS | 15.400 |
| SEADAM SERVIZI | 15.250 |
| So. Gest Impianti | 14.811 |
| MARKS & CLERK LLP | 14.808 |
| EQUITALIA CENTRO SPA - Agente della Riscossione Provincia AREZZO | 14.430 |
| WATERS | 13.135 |
| BIO-CELL | 12.775 |
| ANSA AGENZIA NAZIONALE STAMPA ASSOCIATA | 12.673 |
| SANITA' FUTURA | 12.200 |
| MOLINO ROSSO | 11.030 |
| SOCIETA ITALIANA CARBURO OSSIGENO | 10.966 |
| C2 | 10.591 |
| SOTAX s.r.l. | 10.365 |
| NATIONAL HEALTH LABORATORY SERVICE | 10.245 |
| THE UNKNOWN CREATION | 9.820 |
| GPI SPA | 9.760 |
| M SERVIZI | 9.697 |
| Altri | 471.883 |
| **Totale** | **2.461.943** |

*D- 11) DEBITI TRIBUTARI*

I debiti tributari si riferiscono, come risulta dalla tabella di seguito esposta, da debiti per Iva (con riferimento sia all'attività istituzionale che commerciale), debiti verso Erario per imposte (IRES, IRAP e Irpef), da versare nell'esercizio 2015.

Si sottolinea che l'Agenzia delle Entrate ha ritenuto che l'Istituto possa essere annoverato tra i soggetti beneficiari della riduzione a metà dell'aliquota IRES per quanto attiene ai redditi fondiari derivanti da immobili destinati all'espletamento dei propri compiti istituzionali (ad eccezione del locale di Via Giano della Bella destinato ad uso interno ed accatastato in categoria C1), nonché per i redditi derivanti da attività che, pur per natura da considerarsi commerciali si configurano, conformemente al TUIR ed alle interpretazioni dell'Agenzia delle Entrate, quali "attività marginali in rapporto di inequivoca strumentalità diretta ed immediata con il fine istituzionale perseguito dall'Istituto".

Di conseguenza , l'Istituto ha applicato l'aliquota ridotta a quelle attività in possesso dei requisiti richiesti dall'Agenzia.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) Debiti verso Erario per I.V.A. | 14.860 | 12.265 | 2.595 |
| b) Debiti verso Erario per imposte | 1.071.468 | 951.992 | 119.476 |
| c) Debiti verso Erario per ritenute fiscali su redditi | 3.422.976 | 3.047.773 | 375.203 |
| **Totale** | **4.509.304** | **4.012.030** | **497.274** |

*D- 12) DEBITI VERSO ISTITUTI DI PREVIDENZA*

I debiti verso istituti di previdenza si riferiscono a debiti che verranno pagati nell'esercizio 2015.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) I.N.P.S. | 175.609 | 47.364 | 128.245 |
| b) I.N.A.I.L. | 10.247 | 7.911 | 2.336 |
| c) I.N.P.D.A.P. | 4.231.288 | 3.941.591 | 289.697 |
| r) Altre ritenute stipendi | 10.877 | 2.919 | 7.958 |
| **Totale** | **4.428.021** | **3.999.785** | **428.236** |

## *D- 13) ALTRI DEBITI*

Gli "altri debiti" risultano così composti:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| a) Debiti diversi | 2.888 | 1.582 | 1.306 |
| b) Debiti verso il personale dipendente | 124.546 | 188.572 | (64.026) |
| c) Lavoro parasubordinato | 873 | 20.104 | (19.231) |
| e) Debiti verso Direzione ed Organi Collegiali | - | - | - |
| **Totale** | **128.307** | **210.258** | **(81.951)** |

Come si evince dalla tabella su esposta il valore più rilevante degli "altri debiti" è dovuto ai "debiti verso il personale dipendente". Tali debiti derivano da "versamenti quote cessioni stipendi dicembre 2014" effettuati dall'Ente nel mese di gennaio 2015.

## *E. RATEI E RISCONTI PASSIVI*

I ratei e risconti passivi, come risulta dalla tabella seguente, sono composti in prevalenza da risconti passivi.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| 1) Ratei Passivi | 34.110 | 59.920 | (25.810) |
| 2) Risconti Passivi | - | 734.989 | (734.989) |
| 3) Altri Ratei e Risconti Passivi | 2.947.092 | 3.389.333 | (442.241) |
| **Totale** | **2.981.202** | **4.184.242** | **(1.203.040)** |

*E – 1) RATEI PASSIVI*

I ratei passivi rappresentano quote di costo di competenza dell'esercizio in chiusura, la cui collegata manifestazione numeraria avrà luogo nel successivo

periodo amministrativo, essi si riferiscono a contratti relativi a manutenzione, noleggi canoni.

*E – 2) RISCONTI PASSIVI*

I risconti passivi sono così dettagliabili.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Attività convenzionale/progettuale | - | 734.989 | (734.989) |
| **Totale** | **-** | **734.989** | **(734.989)** |

I risconti passivi al 31.12.2014 non risultano valorizzati in quanto sono giunte a conclusione le attività di ricerca oggetto dei risconti passivi.

*E – 3) ALTRI RATEI E RISCONTI PASSIVI*

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Variazione |
|---|---|---|---|
| Altri risconti passivi | 2.947.092 | 3.389.333 | (442.241) |
| **Totale** | **2.947.092** | **3.389.333** | **(442.241)** |

Nella posta "Altri risconti passivi" sono stati allocati i contributi ricevuti per far fronte a ristrutturazione ed ammodernamento di immobilizzazioni, esposti in bilancio con modalità che prevede "l'accredito graduale al conto economico" in connessione alla vita utile del bene (principio contabile n. 16). Tale metodo consiste

## CONTI D'ORDINE

Non risultano valorizzati per l'esercizio 2014.

## Conto Economico

### *Sintesi del Conto Economico*

In sintesi, i dati del conto economico possono così riassumersi: il valore della produzione dell'esercizio 2014 ammonta ad Euro 164.161.842, mentre i costi della produzione si sono assestati ad un valore pari ad Euro 160.539.023 con un risultato positivo (differenza tra valore della produzione e costi della produzione) pari ad Euro 3.622.819.

A questo primo risultato bisogna aggiungere i proventi finanziari maturati nell'esercizio (Euro 53.475) e sottrarre le partite straordinarie (Euro 345.288), raggiungendo così un risultato positivo, prima delle imposte, pari a Euro 3.331.006.

| | Anno 2014 |
|---|---|
| Valore della Produzione | 164.161.842 |
| Costi della Produzione | (160.539.023) |
| Proventi Finanziari | 53.475 |
| Partite Straordinarie | (345.288) |
| **Risultato Prima delle Imposte** | **3.331.006** |

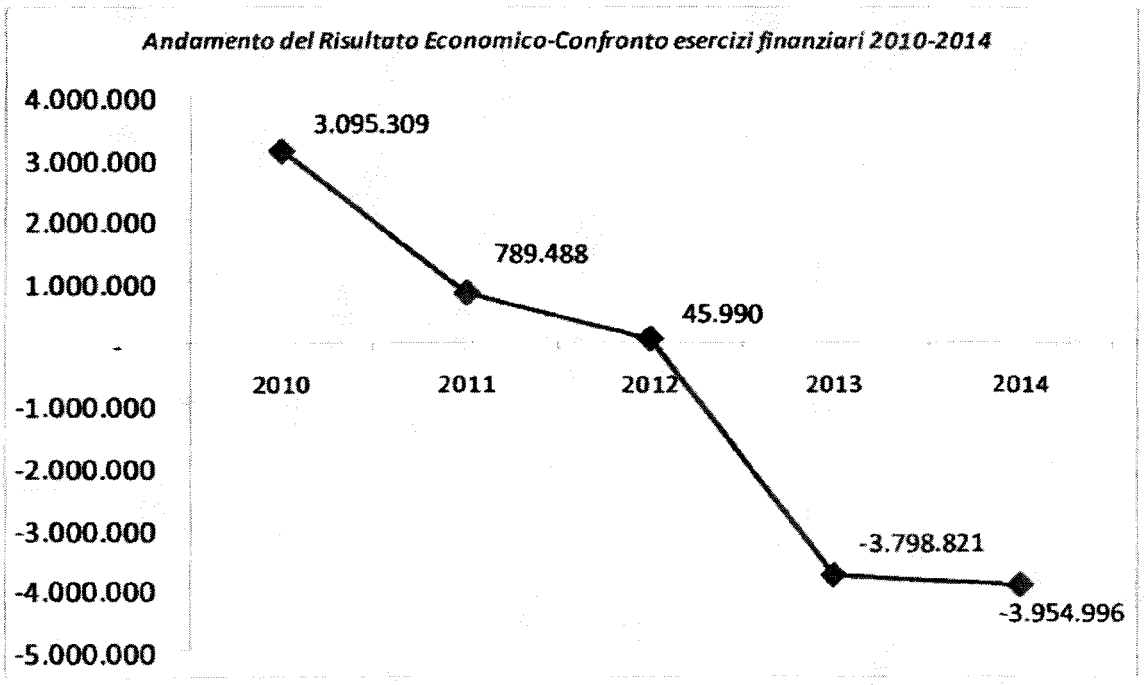
Considerando il valore complessivo delle imposte maturate nel corso dell'anno, pari ad Euro 7.286.002, alla chiusura dell'esercizio viene realizzato un disavanzo economico pari a Euro 3.954.996.

Il risultato economico negativo conseguito nell'esercizio 2014, pari all'importo sopra indicato, risente anche della riduzione di Euro 1.738.035 disposta per l'anno 2014 sullo stanziamento del cap. 3443 "Fondo per il funzionamento dell'ISS" dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute per effetto della legge n. 89 del 2014. La contrazione disposta dalla legge sopra menzionata si aggiunge alla riduzione di Euro 5.214.107 prevista a

decorrere dall'anno 2013 sul medesimo cap. 3443 dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute sopra indicato.

Si rappresenta l'andamento dell'avanzo/disavanzo economico per gli anni 2010/2014

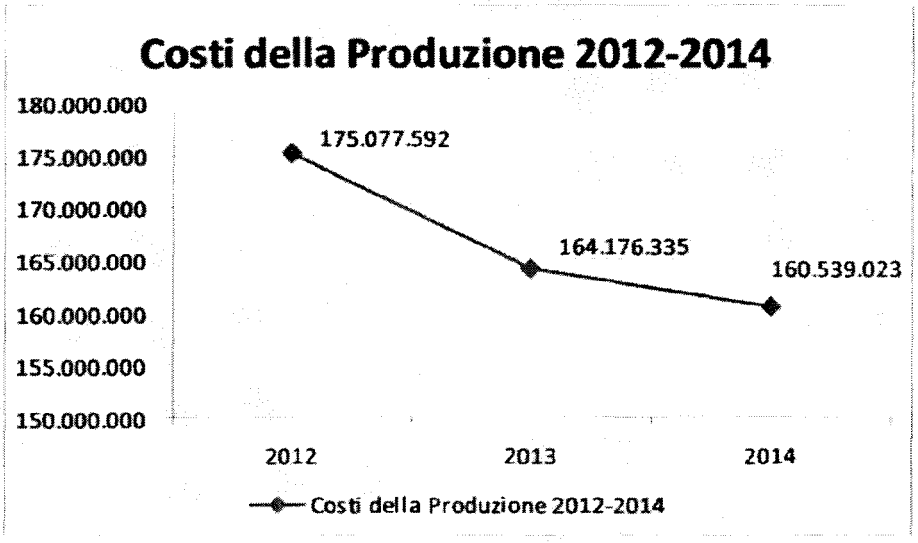
| *Andamento avanzo/disavanzo economico - E.F. 2010/2014* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** |
| ***Avanzo/Disavanzo economico*** | 3.095.309 | 789.488 | 45.990 | - 3.798.821 | - 3.954.996 |




Nell'analizzare il sopraindicato andamento non si può prescindere dal considerare l'andamento dei trasferimenti dallo Stato a copertura delle spese correnti che ha rilevato un costante decremento come di seguito riportato.

| Esercizio finanziario | Importo trasferimento dallo Stato | % di scostamento rispetto al 2010 |
|---|---|---|
| **2010** | 124.959.100 | 0,00% |
| **2011** | 111.317.417 | -10,92% |
| **2012** | 109.981.602 | -11,99% |
| **2013** | 105.762.924 | -15,36% |
| **2014** | 103.852.214 | -16,89% |

Nonostante quanto sopra rappresentato, per ciascuno degli anni in parola si è realizzato un significativo decremento dei costi della produzione passati, nell'ultimo triennio, da Euro 175.077.592, sostenuti nel 2012, ad Euro 164.176.335 sostenuti nel 2013 ed assestati nella misura corrispondente ad Euro 160.539.023 nel 2014, grazie a linee d'intervento tese alla riduzione della spesa insieme con la volontà di un disegno di razionalizzazione di beni e servizi.




Quanto sopra rappresentato, per ciascuno degli anni sopra indicati, tiene anche conto del fatto che i costi per il personale con contratto a tempo determinato sono stati sostenuti attingendo a risorse di bilancio, diversamente da anni precedenti in cui l'Ente ha potuto contare su finanziamenti dedicati a sostenere tali costi. Ricorrere a risorse di bilancio ha inevitabilmente comportato un aggravio, in termini generali delle poste di bilancio.

## A. VALORE DELLA PRODUZIONE

### A- 1) PRESTAZIONI A TERZI

Il dettaglio della voce in oggetto è esposto nella tabella di seguito riportata.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Certificazioni CE | 994.860 | 487.755 | 507.105 | 104,0% |
| Proventi derivanti da brevetti per invenzioni industriali, modelli | 68.024 | 99.096 | (31.072) | -31,4% |
| Proventi da corsi di formazione richiesti da organi pubblici e | 96.164 | 4.800 | 91.364 | 1903,4% |
| Overhed sulle entrate da contributi | - | - | - | - |
| Proventi per il funzionamento dell'organismo responsabile della | - | - | - | - |
| Locazioni beni strumentali | - | 9.900 | (9.900) | -100,0% |
| Biblioteca | 864 | 849 | 15 | 1,8% |
| Revisioni d'analisi tossicologica | 32.808 | 42.989 | (10.181) | -23,7% |
| Revisioni d'analisi alimenti | 180.104 | 212.492 | (32.388) | -15,2% |
| Revisioni d'analisi medicina veterinaria | 26.500 | 19.892 | 6.608 | 33,2% |
| Valutazione esterna di qualità - Progetto METOS | 20.000 | 19.200 | 800 | 4,2% |
| Accreditamento Trichinella | 43.920 | 52.734 | (8.814) | -16,7% |
| Contributo D.Lgs. 194/2008 | 106.338 | 192.320 | (85.982) | -44,7% |
| Controlli di Stato per sieri e vaccini | 1.136.182 | 1.215.927 | (79.745) | -6,6% |
| Controlli di Stato su prodotti tossicologici | 701.666 | 671.172 | 30.494 | 4,5% |
| Controlli di Stato per prodotti veterinari | 2.500 | 6.002 | (3.502) | -58,3% |
| Controlli di Stato per prodotti farmaceutici | 8.639 | - | 8.639 | - |
| Controlli di Stato prodotti dietetici e prima infanzia | - | - | - | - |
| Controlli di Stato per farmaci di nuova istituzione | - | 15.004 | (15.004) | -100,0% |
| Indagini diagnostiche | 1.345 | 6.265 | (4.920) | -78,5% |
| Controlli di Stato: test diagnostici | 39.509 | 30.570 | 8.939 | 29,2% |
| Documentazione on.line | 3.260 | 2.630 | 630 | 24,0% |
| Altri eventuali proventi | 39.077 | 4.427 | 34.650 | 782,7% |
| Prestazioni conv. ACCREDIA-ISS | - | - | - | - |
| **Totale** | **3.501.760** | **3.094.024** | **407.736** | **13,2%** |

Nella rappresentazione sopra indicata si pone in evidenza l'incremento, pari al 104 %, dei proventi derivanti dall'attività svolta nel corso dell'anno dal personale dell'Ente per certificazioni CE e del rilevante incremento dei proventi derivanti da corsi di formazione svolti dal personale dell'Ente su richiesta di organismi pubblici e privati.

### *A- 2) TRASFERIMENTI A COPERTURA DI SPESE CORRENTI*

L'ammontare dei trasferimenti a copertura spese correnti è pari ad Euro 104.171.133. Di seguito si riporta il dettaglio della sua composizione.

| PROVENTI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) Trasferimenti Correnti Indistinti | 97.667.983 | 99.527.018 | (1.859.035) | -1,9% |
| b) Trasferimenti vincolati a progetti autofinanziati | 154.192 | 260 | 153.932 | 59204,6% |
| c) Trasferimenti vincolati per Personale T. Determinato | - | - | - | - |
| d) Altri Trasferimenti Vincolati | 615.959 | 667.634 | (51.675) | -7,7% |
| e) Trasferimenti per il Centro Nazionale Trapianti | 3.967.906 | 3.977.852 | (9.946) | -0,3% |
| f) Trasferimenti per il Centro Nazionale Sangue | 1.765.093 | 1.765.631 | (538) | 0,0% |
| Totale | 104.171.133 | 105.938.395 | (1.767.262) | -1,7% |

### *A-2)-a Trasferimenti correnti indistinti*

I proventi per trasferimenti indistinti sono pari ad Euro 97.667.983 come di seguito indicato nel sottoconto, "contributi per spese correnti":

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Contributi c/es da Min. Salute per spese correnti | 97.667.983 | 99.527.018 | (1.859.035) | -1,9% |
| Contributi per altre specifiche norme di legge | - | - | - | - |
| Totale | 97.667.983 | 99.527.018 | (1.859.035) | -1,9% |

La quota di trasferimento indistinto, di natura corrente, assegnata all'Ente dal Ministero vigilante per l'anno 2014 risente delle contrazioni disposte dalla legge di stabilità e dalla Legge di bilancio sia sullo stanziamento del cap. 3443 dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute denominato "Fondo occorrente per il funzionamento dell'ISS" che su quello del cap. 4385/6 denominato "centro nazionale Sostanze Chimiche".

*A-2)-b Trasferimenti correnti vincolati a progetti autofinanziati*

Per l'anno 2014 i proventi per trasferimenti correnti, vincolati a progetti autofinanziati sono pari ad Euro 154.192 relativi a proventi a copertura di spese capitolo 507.

*A-2)-d Altri trasferimenti correnti vincolati*

Gli altri trasferimento correnti vincolati risultano dalla seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.207 | - | - | - | - |
| **Totale** | **-** | **-** | **-** | **-** |

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap. 220 Registro Nazionale Procreaz. Med. Assist. | 152.591 | 153.646 | (1.055) | -0,7% |
| **Totale** | **152.591** | **153.646** | **(1.055)** | **-0,7%** |

| CSC | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.243 CSC | 463.368 | 513.988 | (50.620) | -9,8% |
| **Totale** | **463.368** | **513.988** | **(50.620)** | **-9,8%** |

*A-2)-e Trasferimenti per il Centro Nazionale Trapianti*

I trasferimenti per il CNT risultano dalla seguente tabella:

| CNT | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.206 CNT | 3.967.906 | 3.977.852 | (9.946) | -0,3% |
| **Totale** | **3.967.906** | **3.977.852** | **(9.946)** | **-0,3%** |

*A--2)-f Trasferimenti per il Centro Nazionale Sangue*

| CNS | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Proventi da Cap.238 CNS | 1.765.093 | 1.765.631 | (538) | 0,0% |
| **Totale** | **1.765.093** | **1.765.631** | **(538)** | **0,0%** |

*A – 4) VARIAZIONI DELLE RIMANENZE DEI LAVORI IN CORSO DI ESECUZIONE*

Si fornisce, nella tabella che segue, la rappresentazione del valore delle rimanenze finali dei lavori in corso su ordinazione al 31.12.2014, al netto delle rimanenze iniziali al 01.01.2014 (rimanenze finali al 31.12.2013).

| | Rimanenze iniziali Lavori in corso su convenzioni c/terzi al 01/01/2014 | Rimanenze Finali in corso su convenzioni c/terzi al 31/12/2014 |
|---|---|---|
| | | |
| Finanziamenti da cap. 202 (Ric. Fin. 1% FSN) | 16.155.369 | 18.101.724 |
| Finanziamenti da cap. 204 ( Lotta prev. uso sost. stupefacenti) | - | |
| Finanziamenti da cap. 216 (Contributi ricerche particolari) | 86.676.785 | 89.740.882 |
| Finanziamenti da cap. 205 (Prog.Cofinanziati Art92 L.388/2000 ) | - | |
| Finanziamenti da cap. 203 (progetti di cui alla L 289/2002 - 1 anno ) | 43.021.178 | 1.815.128,00 |
| Finanziamenti da cap. 240 (progetti di cui all'art. 56 L289/2002 - 2 anno) | - | |
| Finanziamenti da cap. 230 (accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di specifiche attività) | 37.000.000 | 51.090.865 |
| Finanziamenti da cap. 241 (programma Alleanza Contro il Cancro) | 27.882.799 | 27.882.799 |
| Finanziamenti da cap. 235 (Bando nazionale AIDS e ricerca sul vaccino HIV) | 7.450.308 | 7.450.308 |
| **Totale** | **218.186.439** | **196.081.707** |

L'anno 2014 ha rappresentato per l'Istituto, anche a causa delle vicende interne, un anno di passaggio in quanto a fronte nei numerosi finanziamenti per progetti di ricerca "chiusi" non vi è stato l'ingresso di altrettanti contributi per la ricerca, pertanto il valore delle rimanenze è negativo. Occorre però mettere in evidenza che al termine del 2014 l'Istituto ha stipulato le nuove convenzioni della Ricerca Finalizzata oltre che ha ricevuto notizia del riconoscimento del finanziamento dal Fondo Sanitario Nazionale per il supporto alle Regioni in materia di salute umana.

*A-6) ALTRI RICAVI E PROVENTI*

Gli altri ricavi e proventi risultano dalla seguente tabella:

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Ricavi diversi e prestazioni varie** | | | | |
| Penali attive | 2.081 | 74.415 | (72.334) | -97,2% |
| Altri ricavi | 559.905 | 417.831 | 142.074 | 34,0% |
| **Tot. A** | **561.986** | **492.246** | **69.740** | **14,2%** |
| **b) Sterilizzazione ammortamenti** | | | | |
| Utilizzo contributi (sterilizzazione amm.ti) | 1.024.833 | 969.581 | 55.252 | 5,7% |
| **Tot. B** | **1.024.833** | **969.581** | **55.252** | **5,7%** |
| | | | | |
| **Tot. Complessivo** | **1.586.819** | **1.461.827** | **124.992** | **8,6%** |

In particolare la voce "sterilizzazione ammortamenti" si riferisce alla neutralizzazione dell'effetto economico del costo per ammortamenti, relativo a immobilizzazioni acquisite o ristrutturate grazie a contributi in conto capitale.

In particolare, il valore dell'esercizio 2014 si riferisce alla sterilizzazione dell'ammortamento delle ristrutturazioni, e al 95% della quota d'ammortamento del fabbricato di Via Giano Della Bella, poiché l'acquisto di tale immobile è stato a suo tempo finanziato con specifici contributi in conto capitale per il 95% del suo costo d'acquisto, appostati nel netto patrimoniale e richiamati per quota negli esercizi di competenza.

## B. COSTI DELLA PRODUZIONE

Si riporta di seguito un prospetto riassuntivo del costo della produzione.

| COSTI PER ACQUISTO DI BENI | | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Valore | % |
| **B - COSTI DELLA PRODUZIONE** | | | | | |
| **6 Materie prime, sussidiarie, di consumo, merci** | | | | | |
| | a Beni | 6.503.720 | 8.143.809 | (1.640.089) | -20,1% |
| **Totale 6** | | **6.503.720** | **8.143.809** | **(1.640.089)** | **-20,1%** |
| **7 Prestazione di servizi da terzi** | | | | | |
| | a Consulenza e assistenza | 2.497.567 | 3.216.867 | (719.300) | -22,4% |
| | b Promozione | 501.660 | 345.778 | 155.882 | 45,1% |
| | c Servizi ausiliari | 2.397.833 | 4.371.452 | (1.973.619) | -45,1% |
| | d Formazione personale interno | 207.818 | 263.158 | (55.340) | -21,0% |
| | e Formazione personale esterno all'istituto | 2.431.652 | 2.286.535 | 145.117 | 6,3% |
| | f Spese di manutenzione ordinaria | 4.349.510 | 3.919.678 | 429.832 | 11,0% |
| | g Servizi ristorazione | 173.380 | 311.552 | (138.172) | -44,3% |
| | h Utenze e canoni | 3.963.768 | 4.347.732 | (383.964) | -8,8% |
| | i Costi per assicurazioni | 138.145 | 78.901 | 59.244 | 75,1% |
| | l Altri costi | 1.666.004 | 917.032 | 748.972 | 81,7% |
| | m Lavoro parasubordinato | 2.271.028 | 2.846.514 | (575.486) | -20,2% |
| | n Dipendenti altre amministrazioni | 1.116.286 | 599.584 | 516.702 | 86,2% |
| **Totale 7** | | **21.714.651** | **23.504.783** | **(1.790.132)** | **-7,6%** |
| **8 Godimento di beni di terzi** | | | | | |
| | a Locazioni e affitti | 451.844 | 480.873 | (29.029) | -6,0% |
| | b Locazioni finanziarie | - | - | - | - |
| | c Licenze d'uso software | 458.614 | 362.256 | 96.358 | 26,6% |
| **Totale 8** | | **910.458** | **843.129** | **67.329** | **8,0%** |
| **9 Personale** | | | | | |
| | a Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo indeterminato | 64.472.935 | 65.001.387 | (528.452) | -0,8% |
| | b Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo determinato | 16.060.230 | 15.059.789 | 1.000.441 | 6,6% |
| | c Oneri sociali retribuzioni a tempo indeterminato | 14.451.065 | 16.336.464 | (1.885.399) | -11,5% |
| | d Oneri sociali retribuzioni a tempo determinato | 5.519.031 | 3.649.878 | 1.869.153 | 51,2% |
| | e Missioni italiane | 229.006 | 567.000 | (337.994) | -59,6% |
| | f Missioni estere | 493.710 | 1.088.623 | (594.913) | -54,6% |
| | g-h Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblighi simili | 5.184.643 | 4.331.025 | 853.618 | 19,7% |
| | i Altri costi del personale | 3.303.884 | 1.983.456 | 1.320.428 | 66,6% |
| **Totale 9** | | **109.714.504** | **108.017.622** | **1.696.882** | **1,6%** |
| **10 Ammortamenti e svalutazioni** | | | | | |
| | a Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali | 739.919 | 798.818 | (58.899) | -7,4% |
| | b Ammortamento delle immobilizzazioni materiali | 5.527.372 | 5.846.648 | (319.276) | -5,5% |
| | c Altre svalutazioni delle immobilizzazioni | - | - | - | - |
| **Totale 10** | | **6.267.291** | **6.645.466** | **(378.175)** | **-5,7%** |
| **11 Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo** | | | | | |
| | a Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo | 16.751 | 5.214 | 11.537 | 221,3% |
| **Totale 11** | | **16.751** | **5.214** | **11.537** | **221,3%** |
| **13 Altri accantonamenti** | | | | | |
| | a Accantonamento contenzioso *Personale dipendente* | 2.531.800 | - | 2.531.800 | - |
| **Totale 13** | | **2.531.800** | **-** | **2.531.800** | **-** |
| **14 Oneri diversi di gestione** | | | | | |
| | a Imposte e tasse (imposte di registro, imposte di bollo, tassa smaltimento rifiuti, tasse di conc. gov., reg. e con diritti doganali, TASI) | 728.647 | 626.688 | 101.959 | 16,3% |
| | b Spese per il funzionamento degli organi dell'Ente | 449.038 | 616.143 | (167.105) | -27,1% |
| | c Contributi a carico dell'Istituto | 152.912 | 104.319 | 48.593 | 46,6% |
| | f Spese e oneri diversi | 551.112 | 486.990 | 64.122 | 13,2% |
| | g Arrotondamento per stampa bilancio | - | - | - | - |
| | i Esborso da contenzioso | 20.885 | 22.567 | (1.682) | -7,5% |
| | l Contributi a favore di terzi | 10.977.254 | 15.159.605 | (4.182.351) | -27,6% |
| **Totale 14** | | **12.879.848** | **17.016.312** | **(4.136.464)** | **-24,3%** |
| **TOTALE B - COSTI DELLA PRODUZIONE** | | **160.539.023** | **164.176.335** | **(3.637.312)** | **-2,2%** |

## *B-6)* MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE E DI CONSUMO E MERCI

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per materie prime sussidiarie e di consumo.

| COSTI PER ACQUISTO DI BENI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) Beni | | | | |
| Vestiario | 9.288 | - | 9.288 | - |
| Accessori per uffici, alloggi, mense | 11.492 | 7.300 | 4.192 | 57,4% |
| Strumenti tecnico- specialistici | 7.228 | 7.414 | (186) | -2,5% |
| Libri e riviste | 12.961 | 74.376 | (61.415) | -82,6% |
| Cancelleria | 464.134 | 573.624 | (109.490) | -19,1% |
| Riviste, giornali, pubblicazioni, ecc. | 576.314 | 305.169 | 271.145 | 88,9% |
| Materiale tecnico e specialistico | 4.354.673 | 5.831.032 | (1.476.359) | -25,3% |
| Vetrerie | 9.189 | 299 | 8.890 | 2973,2% |
| Prodotti chimici | 51.785 | 72.356 | (20.571) | -28,4% |
| Forniture azoto | 68.526 | 51.612 | 16.914 | 32,8% |
| Gas compressi | 92.091 | 133.472 | (41.381) | -31,0% |
| Materiale radioattivo | 2.561 | 6.102 | (3.541) | -58,0% |
| Materiale monouso | 68.417 | 88.507 | (20.090) | -22,7% |
| Materiale igienico | 1.464 | 9.402 | (7.938) | -84,4% |
| Beni di rappresentanza e onoref. | - | 2.311 | (2.311) | -100,0% |
| Medicinali e materiale sanitario | 164 | - | 164 | - |
| Carbolubrificanti e conbustibili | 62.235 | 88.554 | (26.319) | -29,7% |
| Animali, mangimi | 115.015 | 137.962 | (22.947) | -16,6% |
| Altri materiali di consumo | 560.380 | 696.220 | (135.840) | -19,5% |
| Sconti, abbuoni, resi su acquisti | - | - | - | - |
| Operazioni doganali | 4.073 | 7.633 | (3.560) | -46,6% |
| Spese di trasporto extracee | 13.240 | 21.330 | (8.090) | -37,9% |
| Altre spese | 18.490 | 29.134 | (10.644) | -36,5% |
| **Tot. A** | **6.503.720** | **8.143.809** | **(1.640.089)** | **-20,1%** |
| **Tot. Complessivo** | **6.503.720** | **8.143.809** | **(1.640.089)** | **-20,1%** |

Si forniscono di seguito informazioni per le poste più significative:

Nella voce "*Libri e riviste*" sono stati rilevati, i costi per acquisto di pubblicazioni non inventariate quali volumi considerati materiali di consumo

(dizionari, manuali, farmacopee....) utilizzati presso i Dipartimenti/Centri soggetti, per loro natura, ad aggiornamenti continui nel tempo.

Nella voce "*Materiale tecnico e specialistico*" sono stati rilevati, tra gli altri, i costi per acquisto di prodotti e kit biologici e molecolari, acquisti di reagenti per laboratori nonché pezzi di ricambio per apparecchiature quali gascromatografi e cromatografi. Sono stati rilevati, altresì, acquisti per materiale informatico non inventariabile e materiale vario per antincendio.

Nella voce "*Altri materiali di consumo*" sono stati rilevati i costi per acquisti di materiale da destinare allo Stabulario (lettiere, mangimi, cavie, vetreria e monouso) acquistati dai singoli Dipartimenti. Trovano allocazione, altresì, costi per acquisto materiale per la produzione impianti acqua distillata e demineralizzata.

### *B- 7)* PRESTAZIONE DI SERVIZI DA TERZI

La voce B-7 "*Prestazioni di servizi da terzi*" accoglie costi per le diverse fattispecie di seguito indicate: "Consulenza e assistenza", "Promozione", "Servizi ausiliari", "Formazione personale interno", "Informazione e formazione personale esterno all'ISS", "Spese di manutenzione ordinaria", "Servizi ristorazione", "Utenze e canoni" "Costi per assicurazioni", "Altri costi", "Lavoro parasubordinato", "Dipendenti altre amministrazioni".

Alla chiusura dell'esercizio 2014 il costo complessivo per "prestazioni di servizi da terzi" rileva un decremento pari all'8,8% passando da euro 23.504.783 per l'anno 2013 ad euro 21.714.651 per l'anno 2014.

| Prestazioni di Servizi da Terzi | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Totale | 21.714.651 | 23.504.783 | (2.073.169) | -8,8% |

Si evidenziano di seguito alcuni elementi significativi:

"*Consulenza e assistenza*" rileva un decremento pari al 22,4% passando da Euro 3.216.867 per l'anno 2013 ad euro 2.497.567 per l'anno 2014. In particolare si sottolinea che i costi sostenuti per consulenze e assistenza sono prevalentemente finanziati con risorse provenienti dall'attività progettuale svolta dall'Ente.

Quota parte delle stesse, in ragione della loro specificità, con particolare riguardo al settore di attività dell'Ufficio Tecnico dell'Ente, sono state realizzate in conformità di espressa previsione normativa.

| Consulenza ed Assistenza | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Rimborsi spese viaggi e trasferte per consigli, comitati ... | 1.105 | 638 | 467 | 73,2% |
| Compensi cons. giuridico-amministrativa | 98.691 | 125.914 | (27.223) | -21,6% |
| Rimb. spese per viaggi e trasferte per consul.tecnico-scientifiche | 15.698 | 16.097 | (399) | -2,5% |
| Compensi cons. tecnico-scientifica | 449.602 | 576.449 | (126.847) | -22,0% |
| Rimborso spese viaggi e trasferte consulenze informatiche | - | - | - | - |
| Compensi cons. serv. Inform. | 172.767 | 468.895 | (296.128) | -63,2% |
| Servizi accesso base dati ed altri | 544.177 | 553.266 | (9.089) | -1,6% |
| Rimb. spese viaggi e trasferte interpretariato e traduzioni | - | - | - | - |
| Compensi cons. interpretariato e traduzioni | 28.022 | 33.986 | (5.964) | -17,5% |
| Rimborsi spese per consulenze ricevute da imprese | 19.620 | 35.534 | (15.914) | -44,8% |
| Compensi per consulenze ricevute da imprese | 149.326 | 181.657 | (32.331) | -17,8% |
| Altre prestazioni amministrative | 234.309 | 408.386 | (174.077) | -42,6% |
| Assistenza medico-sanitaria | 124.269 | 140.957 | (16.688) | -11,8% |
| Altre prestazioni di laboratorio | 384.154 | 396.115 | (11.961) | -3,0% |
| Altre prestazioni (studi ed indagini epidemiologiche) | 162.538 | 87.120 | 75.418 | 86,6% |
| Assistenza tecnica | 113.289 | 191.853 | (78.564) | -41,0% |
| **Totale** | **2.497.567** | **3.216.867** | **(719.300)** | **-22,4%** |

"*Promozione*" rileva un decremento pari al 45,1% passando da Euro 345.778 per l'anno 2013 ad Euro 501.660 per l'anno 2014. Tale voce accoglie costi per divulgazione e comunicazione a carattere scientifico sostenuti interamente con risorse provenienti dall'attività in materia progettuale.

| Promozione | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Spese comunicazione e divulgazione | 362.647 | 185.541 | 177.106 | 95,5% |
| Organizzazione manifestazioni a carattere ufficiale | 139.013 | 160.237 | (21.224) | -13,2% |
| **Totale** | **501.660** | **345.778** | **155.882** | **45,1%** |

"*Servizi ausiliari*" rileva un significativo decremento pari al 45,1% passando da Euro 4.371.452 per l'anno 2013 ad Euro 2.397.833 per l'anno 2014. L'importo più significativo è relativo al servizio di "Pulizia e lavanderia" per l'importo di Euro 1.375.212 a fronte di specifico contratto Consip di "Facility management".

Il costo sostenuto per "smaltimento rifiuti" rileva un decremento pari al 34,8% a fronte di contratto stipulato con RECURFIX di Ferri Ennio S.r.l. per servizio raccolta, trasporto, smaltimento rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo, chimico e di contratto stipulato con Nucleo S.p.A per servizio di raccolta, trasporto, trattamento, deposito a lungo termine e smaltimento dei rifiuti radioattivi presso l'ISS.

| Servizi Ausiliari | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Sorveglianza e custodia | - | - | - | - |
| Stampa e rilegatura | 162.863 | 236.204 | (73.341) | -31,0% |
| Pulizia e lavanderia | 1.375.212 | 1.631.869 | (256.657) | -15,7% |
| Spese di trasporto, trasloco e facchinaggio | 235.687 | 388.012 | (152.325) | -39,3% |
| Spese di trasporto intrace | 22.016 | 24.229 | (2.213) | -9,1% |
| Disinfestazione e derattizzazione | - | 16.419 | (16.419) | -100,0% |
| Smaltimento rifiuti | 297.316 | 456.173 | (158.857) | -34,8% |
| Altri servizi | 190.799 | 689.641 | (498.842) | -72,3% |
| Servizi pubblicazione | 113.940 | 928.905 | (814.965) | -87,7% |
| **Totale** | **2.397.833** | **4.371.452** | **(1.973.619)** | **-45,1%** |

"*Formazione personale interno*" rileva un decremento pari al 21%. Si sottolinea che i costi per accreditamento corsi e convegni sono interamente finanziati con risorse provenienti dall'attività in materia progettuale svolta dall'Ente, per parte residuale le stesse sono previste, tra l'altro, da specifiche norme di legge.

"*Formazione personale esterno all'ISS*" rileva un incremento pari al 6,3% passando da euro 2.286.535 per l'anno 2013 ad Euro 2.431.652 per l'anno 2014. La posta più significativa è relativa ai costi sostenuti per conferimento borse di studio interamente finanziate con risorse provenienti dall'attività in materia progettuale.

| Formazione Personale Esterno all'Istituto | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Formazione professionale personale esterno | 154.387 | 99.619 | 54.768 | 55,0% |
| Borse di studio | 2.166.480 | 2.076.330 | 90.150 | 4,3% |
| Spese per servizi accessori ai corsi e convegni | - | - | - | - |
| Spese di accreditamento corsi e convegni | 47.592 | 35.829 | 11.763 | 32,8% |
| Spese per segreteria corsi e convegni personale esterno | 31.169 | - | 31.169 | - |
| Altre (materiale didattico) | 32.024 | 74.757 | (42.733) | -57,2% |
| **Totale** | **2.431.652** | **2.286.535** | **145.117** | **6,3%** |

"*Spese di manutenzione ordinaria*" rileva un incremento pari all'11% passando da Euro 3.919.678 per l'anno 2013 ad Euro 4.349.510 per l'anno 2014. Tra le voci più significative si rileva l'incremento per manutenzioni immobili a fronte di contratto RTI Manital Idea SpA - Convenzione Consip Facility Management. Uffici 3 e di contratto con Effegi Italia SpA.

| Spese di Manutenzione Ordinaria | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Manutenzione immobili | 1.172.092 | 270.538 | 901.554 | 333,2% |
| Manutenzione mobili, arredi, accessori | 1.793 | 920 | 873 | 94,9% |
| Manutenzione impianti e macchinari | 2.328.512 | 2.772.152 | (443.640) | -16,0% |
| Verifiche e manutenzioni su altri beni | 455.950 | 442.744 | 13.206 | 3,0% |
| Manutenzione hardware | 116.019 | 206.008 | (89.989) | -43,7% |
| Manutenzione software | 227.976 | 215.154 | 12.822 | 6,0% |
| Altre manutenzioni | 47.168 | 12.162 | 35.006 | 287,8% |
| **Totale** | **4.349.510** | **3.919.678** | **429.832** | **11,0%** |

"*Servizi ristorazione*" rileva un significativo decremento pari al 44,3% passando da Euro 311.552 per l'anno 2013 ad Euro 173.380 per l'anno 2014. I costi per servizi di ristorazione e catering sostenuti in occasione di eventi a carattere scientifico sono interamente finanziati con risorse provenienti dall'attività in materia progettuale svolta dall'Ente.

| Servizi Ristorazione | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Servizi ristorazione | 121.986 | 177.969 | (55.983) | -31,5% |
| Servizi ristorazione per corsi | 1.326 | 11.802 | (10.476) | -88,8% |
| Catering | 50.068 | 121.781 | (71.713) | -58,9% |
| **Totale** | **173.380** | **311.552** | **(138.172)** | **-44,3%** |

"*Utenze e canoni*" rileva nel suo insieme un decremento pari all'8,8%.

"*Costi per assicurazioni*" rileva un incremento pari al 75,1% passando da Euro 78.901 per l'anno 2013 ad Euro 138.145 a fronte di contratti stipulati per responsabilità civile con Generali Italia SpA, "all Risks property" per danni edifici dell'ISS e assicurazione dirigenti quote a carico ISS con LLOYD'S.

| Costi per Assicurazioni | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Premi di assicurazione | - | - | - | - |
| Assicurazioni autoveicoli | 2.311 | 2.979 | (668) | -22,4% |
| Altre assicurazioni | 135.834 | 75.922 | 59.912 | 78,9% |
| **Totale** | **138.145** | **78.901** | **59.244** | **75,1%** |

"*Altri costi*" rileva un significativo incremento pari all'81,7% passando da Euro 917.032 per l'anno 2013 ad Euro 1.666.004 per l'anno 2014.

| Altri Costi | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Pubblicità | 11.118 | 54.073 | (42.955) | -79,4% |
| Costi connessi promozione/divulgazione salute | 83.318 | 117.445 | (34.127) | -29,1% |
| Servizio per trasferte (Accordo quadro Consip) | 1.344.758 | 517.311 | 827.447 | 160,0% |
| Pernottamento | 54.149 | 121.813 | (67.664) | -55,5% |
| Costi accreditamento - ACCREDIA | 40.767 | 50.887 | (10.120) | -19,9% |
| Spese programmi e progetti lotta e prevenzione HIV | - | - | - | - |
| Costi per rilevamenti statistici e censimenti vari | 131.894 | 55.503 | 76.391 | 137,6% |
| **Totale** | **1.666.004** | **917.032** | **748.972** | **81,7%** |

Nel complesso si rileva che i costi sostenuti dall'Ente per il "Servizio per trasferte" (comprensivo anche della voce "missioni" in Italia e all'estero) si sono ridotti nel corso del 2014 del 4,9%, passando da Euro 2.172.934 rilevati per l'anno 2013 ad Euro 2.067.474 rilevati per l'anno 2014, come di seguito rappresentato nella sotto indicata tabella.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Servizio per trasferte | 1.344.758 | 517.311 | 827.447 | 160,0% |
| Missioni italiane | 229.006 | 567.000 | (337.994) | -59,6% |
| Missioni estere | 493.710 | 1.088.623 | (594.913) | -54,6% |
| **Totale** | **2.067.474** | **2.172.934** | **(105.460)** | **-4,9%** |

La componente più significativa della voce "Altri costi" sopra rappresentata riguarda il "Servizio trasferte". A seguito di Convenzione Consip è stato aggiudicata, nel 2013, alla *Carlsonwagonlit* il servizio di rilascio voucher alberghieri e biglietteria per i dipendenti dell'ISS e personale esterno per missioni nel territorio nazionale ed estero che, nel corso dell'anno, ha comportato costi per Euro 1.033.490. Il costo dei voucher e della biglietteria è stato pari a €1.033.490,00. Alla fine dell'anno 2014, si è provveduto a risolvere anticipatamente e consensualmente il contratto con la suddetta agenzia aggiudicataria.

I costi "Servizio per trasferte" risultano incrementati, passando da Euro 517.311 per l'anno 2013 ad Euro 1.344.758 per l'anno 2014, compensati dalla diminuzione dei costi per missioni Italia ed Estero passati rispettivamente da Euro 567.000 ad Euro 229.006 per le missioni in Italia, da Euro 1.088.623 ad Euro 493.710 per le missioni all'estero.

Nel corso del 2014, infatti, diversamente dall'anno precedente, le spese per voucher alberghieri e biglietteria, in occasione di missioni, sono state evidenziate sull'apposito conto "Servizio per trasferte". Nel corso del 2013 le stesse spese sono state rilevate, infatti, tra le componenti del costo del Personale e, precisamente, alla voce Missioni Italia e Missioni estero.

Le risorse finanziarie utilizzate per sostenere i costi evidenziati alla voce "Servizio per trasferte" rientrano nell'ambito della spesa corrente per l'importo di Euro 67.995 e, per la restante parte, pari ad Euro 1.276.763, nell'ambito della spesa imputabile all'attività progettuale.

"*Lavoro parasubordinato*" accoglie i costi per emolumenti ed oneri sociali per il personale con contratto di collaborazione coordinata e continuativa. Detti costi sono interamente finanziati con risorse provenienti dall'attività in materia progettuale svolta dall'Ente.

| Lavoro Parasubordinato | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenze | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Emolumenti liquidati al personale parasubordinato | 1.902.295 | 2.426.205 | (523.910) | -21,6% |
| Oneri sociali personale parasubordinato | 329.404 | 347.132 | (17.728) | -5,1% |
| Indennità e spese missione personale parasubordinato | 39.329 | 73.177 | (33.848) | -46,3% |
| Oneri sociali missioni italia/estero pers. parasubordinato | - | - | - | - |
| Totale | 2.271.028 | 2.846.514 | (575.486) | -20,2% |

"*Dipendenti altre amministrazioni*" accoglie i costi per emolumenti ed oneri sociali per personale con contratto a tempo determinato contingentato presso i Centri nazionali. Con particolare riguardo al Centro Nazionale Trapianti si segnala l'assunzione di nuovo personale da assegnare alle nuove funzioni assunte dallo stesso Centro a seguito dell'accordo con il Ministero della Salute e con le Regioni. E' stato infatti dato avvio ad un Centro Nazionale di allocazione degli organi, cellule e tessuti con funzionalità h24, 7 giorni su 7. Ciò ha determinato non solo l'assunzione di nuove figure mediche con modalità ex art. 15, septies D.lgs. 502/92, ma anche il riconoscimento alle figure professionali già attive nel Centro di indennità per turni e reperibilità.

| Dipendenti di altre Amministrazioni | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Emolumenti personale di altre amministrazioni | 837.869 | 332.571 | 505.298 | 151,9% |
| Oneri sociali personale altre amministrazioni | 142.321 | 83.272 | 59.049 | 70,9% |
| *Indennità e spese missione dipendenti altre amministrazioni* | 136.096 | 183.741 | (47.645) | -25,9% |
| **Totale** | **1.116.286** | **599.584** | **516.702** | **86,2%** |

B- 8) COSTI PER GODIMENTO BENI DI TERZI

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per godimento beni di terzi.

| COSTI PER GODIMENTO BENI DI TERZI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) Locazioni e affitti | | | | |
| Canoni e spese beni immobili | 128.656 | 139.498 | (10.842) | -7,8% |
| Canoni e spese noleggio hardware | 47.565 | 1.219 | 46.346 | 3802,2% |
| Canoni e spese noleg. macchinari ed attrezzature | 227.366 | 285.756 | (57.790) | -20,2% |
| Canoni e spese noleggio apparecchi telefonici | - | 556 | (556) | -100,0% |
| Canoni e spese noleggio autoveicoli | 43.889 | 51.731 | (7.842) | -15,1% |
| Altri canoni di locazione | 3.778 | 2.113 | 1.665 | 78,8% |
| **Totale A** | **451.344** | **480.873** | **(29.529)** | **-6,1%** |
| b) Locazioni finanziarie | | | | |
| Locazioni e spese complementari attrezzature | - | - | - | - |
| **Totale B** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| c) Oneri e spese per altri diritti di godimento | | | | |
| Uso ed usufrutto | - | - | - | - |
| Servitù attive | - | - | - | - |
| Licenze d'uso software | 458.514 | 362.256 | 96.258 | 26,6% |
| **Totale C** | **458.514** | **362.256** | **96.258** | **26,6%** |
| **Totale Complessivo** | **909.858** | **843.129** | **66.729** | **7,9%** |

Con riferimento alla voce "Locazioni e affitti" sopra indicata, si rappresenta che la contrazione complessivamente rilevata nell'anno 2014 è conseguente alla politica adottata dall'Ente di ricorrere a misure di risparmio anche nell'ambito della fattispecie oggetto d'esame.

*B- 9) Personale*

La voce B- 9) "*Personale*" accoglie i costi, con tutte le sue componenti, sostenuti nel 2014 per il personale dell'ISS a tempo indeterminato ed a tempo

determinato. Alla chiusura dell'esercizio 2014 il costo complessivo per il Personale rileva un incremento pari all'1,6% passando da Euro 108.017.622 per l'anno 2013 ad Euro 109.714.504 per l'anno 2014.

| COSTI DEL PERSONALE | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Totale | 109.714.504 | 108.017.622 | 1.696.882 | 1,6% |

I costi sostenuti per "*salari e stipendi ai dipendenti con contratto a tempo indeterminato*" registrano un decremento pari allo 0,8% passando da Euro 65.001.387 per l'anno 2013 ad Euro 64.472.935 per l'anno 2014. Concorrono a tale decremento n. 22 cessazioni di cui 8 unità con profilo alto (4 unità Dirigente di Ricerca, 3 unità 1° Ricercatore e 1 unità 1° Tecnologo) e n. 8 assunzioni (OPTER VIII livello) intervenute nel corso del 2014.

| Salari e Stipendi Dipendenti con Contratto a Tempo Indeterminato | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Trattamento di base | 51.788.192 | 53.909.176 | (2.120.984) | -3,9% |
| Indennità di radiazione | 20.671 | 20.605 | 66 | 0,3% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 8.968.587 | 9.414.670 | (446.083) | -4,7% |
| Indennità di risultato | 147.924 | 135.819 | 12.105 | 8,9% |
| Indennità di reperibilità | 49.989 | 49.272 | 717 | 1,5% |
| Indennità di turno | 223.281 | 231.955 | (8.674) | -3,7% |
| Indennità centralinisti non vedenti | 785 | 803 | (18) | -2,2% |
| Straordinario | 6.016 | 5.836 | 180 | 3,1% |
| Altre indennità | 3.267.490 | 1.233.251 | 2.034.239 | 164,9% |
| Totale | 64.472.935 | 65.001.387 | (528.452) | -0,8% |

I costi sostenuti per "*salari e stipendi ai dipendenti con contratto a tempo determinato*" hanno registrato, altresì, un incremento pari 6,6% passando da Euro 15.059.789 per l'anno 2013 ad Euro 16.060.230 per l'anno 2014. Concorrono a tale incremento n. 21 assunzioni di cui 14 unità con profilo di Ricercatore intervenute nel corso del 2014.

| Salari e Stipendi Dipendenti con Contratto a Tempo Determinato | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Trattamento di base | 15.087.724 | 13.951.150 | 1.136.574 | 8,1% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 839.238 | 914.268 | (75.030) | -8,2% |
| Indennità di reperibilità | 9.266 | 7.095 | 2.171 | 30,6% |
| Indennità di turno | 19.077 | 17.825 | 1.252 | 7,0% |
| Straordinario | - | - | - | - |
| Altre indennità | 104.925 | 169.451 | (64.526) | -38,1% |
| **Totale** | **16.060.230** | **15.059.789** | **1.000.441** | **6,6%** |

I costi sostenuti per "*oneri sociali*" rilevano analogo andamento. Nello specifico si rileva un decremento degli oneri sociali per il personale a tempo indeterminato pari ad Euro 747.935 (da Euro 16.336.464 per l'anno 2013 ad Euro 15.588.529 per l'anno 2014), un incremento dei costi per oneri sociali per il personale a tempo determinato pari ad Euro 703.117 (da Euro 3.649.878 per l'anno 2013 ad Euro 4.352.995 per l'anno 2014.

| Oneri Sociali Retribuzioni a Tempo Indeterminato | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| INPS | 1.852 | 3.231 | (1.379) | -42,7% |
| INPDAP | 15.571.427 | 16.320.287 | (748.860) | -4,6% |
| INPGI | 15.250 | 12.946 | 2.304 | 17,8% |
| **Totale** | **15.588.529** | **16.336.464** | **(747.935)** | **-4,6%** |

| Oneri Sociali Retribuzioni a Tempo Determinato | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| INPS | 168.291 | 19.558 | 148.733 | 760,5% |
| INPDAP | 4.177.251 | 3.621.832 | 555.419 | 15,3% |
| INPGI | 7.453 | 8.488 | (1.035) | -12,2% |
| **Totale** | **4.352.995** | **3.649.878** | **703.117** | **19,3%** |

La voce "*altri costi del personale*" accoglie, tra l'altro, per gli importi più rilevanti, costi per l'erogazione al personale di buoni pasto e costi per assicurazioni INAIL.

Nella sua totalità la voce rileva un incremento pari al 66,6% passando da Euro 1.983.456 per l'anno 2013 ad Euro 3.303.884 per l'anno 2014. Si sottolinea che a partire dal 2014 l'Istituto si è adeguato alla modifica intervenuta circa la modalità assicurativa del premio INAIL che è passato dalla precedente gestione per "conto dello Stato" alla "gestione ordinaria" con la conseguente rideterminazione del premio pari ad Euro 410.682. I costi inerenti ai versamenti effettuati all'Erario a seguito della riduzione del 10% fondo accessorio ex art. 67 DL 112/2008 per Euro 916.207 trovano nuova allocazione in detto raggruppamento.

| Altri Costi del Personale | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Buoni pasto | 1.790.840 | 1.707.314 | 83.526 | 4,9% |
| Premi di assicurazione inail | 427.107 | 64.141 | 362.966 | 565,9% |
| Altri costi del personale | 169.730 | 212.001 | (42.271) | -19,9% |
| Riduzione 10% fondo accessorio art. 67 Dl 112/2008 | 916.207 | - | 916.207 | - |
| **Totale** | **3.303.884** | **1.983.456** | **1.320.428** | **66,6%** |

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi del personale:

| COSTI DEL PERSONALE | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo indeterminato** | | | | |
| Trattamento di base | 51.788.192 | 53.909.176 | (2.120.984) | -3,9% |
| Indennità di radiazione | 20.671 | 20.605 | 66 | 0,3% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 8.968.587 | 9.414.670 | (446.083) | -4,7% |
| Indennità di risultato | 147.924 | 135.819 | 12.105 | 8,9% |
| Indennità di reperibilità | 49.989 | 49.272 | 717 | 1,5% |
| Indennità di turno | 223.281 | 231.955 | (8.674) | -3,7% |
| Indennità centralinisti non vedenti | 785 | 803 | (18) | -2,2% |
| Straordinario | 6.016 | 5.836 | 180 | 3,1% |
| Altre indennità | 3.267.490 | 1.233.251 | 2.034.239 | 164,9% |
| **Totale A** | **64.472.935** | **65.001.387** | **(528.452)** | **-0,8%** |
| **b) Salari e stipendi dipendenti con contratto a tempo determinato** | | | | |
| Trattamento di base | 15.087.724 | 13.951.150 | 1.136.574 | 8,1% |
| Indennità di ente annuale e mensile | 839.238 | 914.268 | (75.030) | -8,2% |
| Indennità di reperibilità | 9.266 | 7.095 | 2.171 | 30,6% |
| Indennità di turno | 19.077 | 17.825 | 1.252 | 7,0% |
| Straordinario | - | - | - | - |
| Altre indennità | 104.925 | 169.451 | (64.526) | -38,1% |
| **Totale B** | **16.060.230** | **15.059.789** | **1.000.441** | **6,6%** |
| **c) Oneri sociali retribuzioni a tempo indeterminato** | | | | |
| INPS | 1.852 | 3.231 | (1.379) | -42,7% |
| INPDAP | 15.571.427 | 16.320.287 | (748.860) | -4,6% |
| INPGI | 15.250 | 12.946 | 2.304 | 17,8% |
| **Totale C** | **15.588.529** | **16.336.464** | **(747.935)** | **-4,6%** |
| **d) Oneri sociali retribuzioni a tempo determinato** | | | | |
| INPS | 168.291 | 19.558 | 148.733 | 760,5% |
| INPDAP | 4.177.251 | 3.621.832 | 555.419 | 15,3% |
| INPGI | 7.453 | 8.488 | (1.035) | -12,2% |
| **Totale D** | **4.352.995** | **3.649.878** | **703.117** | **19,3%** |
| **e) Missioni italiane** | | | | |
| Missioni italiane | 229.006 | 567.000 | (337.994) | -59,6% |
| **Totale E** | **229.006** | **567.000** | **(337.994)** | **-59,6%** |
| **f) Missioni estere** | | | | |
| Missioni estere | 493.710 | 1.088.623 | (594.913) | -54,6% |
| **Totale F** | **493.710** | **1.088.623** | **(594.913)** | **-54,6%** |
| **g-h) Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblighi simili** | | | | |
| Trattamento di fine rapporto, quiescenza e obblighi simili | 5.184.643 | 4.331.025 | 853.618 | 19,7% |
| **Totale G-H** | **5.184.643** | **4.331.025** | **853.618** | **19,7%** |
| **i) Altri costi del personale** | | | | |
| Buoni pasto | 1.790.840 | 1.707.314 | 83.526 | 4,9% |
| Premi di assicurazione inail | 427.107 | 64.141 | 362.966 | 565,9% |
| Altri costi del personale | 169.730 | 212.001 | (42.271) | -19,9% |
| *Riduzione 10% fondo accessorio art. 67 Dl 112/2008* | 916.207 | - | 916.207 | - |
| **Totale I** | **3.303.884** | **1.983.456** | **1.320.428** | **66,6%** |
| **Totale Complessivo** | **109.685.932** | **108.017.622** | **1.668.310** | **1,5%** |

Si riporta di seguito un prospetto riassuntivo del personale dell'ISS al 31.12.2014:

| ORGANICO | Tempo indeterminato | | | | | | | Tempo determinato | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 31/12/2013 | Assunzioni 2014 | Cessazioni 2014 | Passaggio livello "in" | Passaggio livello "out" | 31/12/2014 | differenza | 31/12/2013 | Assunzioni 2014 | Cessazioni 2014 | 31/12/2014 | differenza |
| Dir.Ricerca | 77 | | 4 | | | 73 | -4 | 1 | 1 | | 2 | 1 |
| Dir.Tecnologo | 9 | | | | | 9 | 0 | 2 | | 1 | 1 | -1 |
| I° Ricercatore | 214 | | 3 | | | 211 | -3 | 4 | 1 | | 5 | 1 |
| I° Tecnologo | 16 | | 1 | | | 15 | -1 | 5 | 1 | | 6 | 1 |
| Ricercatore | 275 | | | | | 275 | 0 | 216 | 14 | 4 | 226 | 10 |
| Tecnologo | 18 | | | | | 18 | 0 | 30 | 1 | 2 | 29 | -1 |
| Dir. Ia fascia | 2 | | | | | 2 | 0 | | | | | |
| Dir. IIa fascia | 9 | | | | | 9 | 0 | | | | | |
| C.T.E.R.IV° | 130 | | 3 | 13 | | 140 | 10 | | | | | |
| Funz.Amm- IV° | 44 | | 2 | 1 | | 43 | -1 | | | | | |
| C.T.E.R.V° | 220 | | 2 | 23 | 13 | 228 | 8 | | | | | |
| Funz.Amm- V° | 9 | | | | 1 | 8 | -1 | 4 | | | 4 | 0 |
| Coll.Amm. V° | 94 | | 2 | 2 | | 94 | 0 | | | | | |
| C.T.E.R.VI° | 178 | | | | 23 | 155 | -23 | 137 | 3 | | 140 | 3 |
| Coll.Amm. VI° | 11 | | | 10 | 2 | 19 | 8 | | | | | |
| OP.TER. VI° | 75 | | 4 | | | 71 | -4 | | | | | |
| Coll.Amm. VII° | 57 | | | | 10 | 47 | -10 | 23 | | 7 | 16 | -7 |
| OP.TER. VII° | 9 | | | 7 | | 16 | 7 | | | | | |
| Ass. Tecn. VII° | | | | | | | | | | | | |
| OP.TER. VIII° | 99 | 8 | 1 | | 7 | 99 | 0 | 41 | | | 41 | 0 |
| AUS.TEC. VIII° | | | | | | | | | | | | |
| AUS.TEC. IX° | | | | | | | | | | | | |
| **TOTALE** | **1.846** | **8** | **22** | **56** | **56** | **1.532** | **-14** | **463** | **21** | **14** | **470** | **7** |

### *B- 10)* AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei costi per ammortamenti e svalutazioni delle immobilizzazioni.

| COSTI PER AMMORTAMENTI E SVALUTAZIONI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali** | | | | |
| Brevetti industriali | - | - | - | - |
| Software | 63.146 | 86.609 | (23.463) | -27,1% |
| Concessioni e licenze | - | - | - | - |
| Incrementi su beni di terzi | 676.773 | 712.209 | (35.436) | -5,0% |
| **Totale A** | **739.919** | **798.818** | **(58.899)** | **-7,4%** |
| **b) Ammortamento delle immobilizzazioni materiali** | | | | |
| Fabbricati | 516.763 | 516.763 | - | 0,0% |
| Impianti generici | 138.084 | 148.466 | (10.382) | -7,0% |
| Impianti per laboratorio | 14.373 | 22.859 | (8.486) | -37,1% |
| Macchinari e attrezzature per laboratorio | 2.743.975 | 3.054.837 | (310.862) | -10,2% |
| Apparecchi telefonici e radiomobili | 6.853 | 15.464 | (8.611) | -55,7% |
| Costruzioni leggere | 3.049 | 6.953 | (3.904) | -56,1% |
| Mobili, arredi e dotazioni ordinarie d'ufficio | 102.024 | 149.786 | (47.762) | -31,9% |
| Mobili ed arredi per laboratorio | 238.041 | 245.257 | (7.216) | -2,9% |
| Hardware | 687.452 | 631.890 | 55.562 | 8,8% |
| Macchinari per ufficio | 19.030 | 10.248 | 8.782 | 85,7% |
| Materiale bibliografico | 1.045.678 | 1.032.075 | 13.603 | 1,3% |
| Mezzi di trasporto stradali leggeri | 12050 | 12050 | - | 0,0% |
| **Totale B** | **5.527.372** | **5.846.648** | **(319.276)** | **-5,5%** |
| **c) Altre svalutazioni delle immobilizzazioni** | - | - | - | - |
| **Totale C** | - | - | - | - |
| **Totale Complessivo** | **6.267.291** | **6.645.466** | **(378.175)** | **-5,7%** |

### *B- 11)* VARIAZIONE DELLE RIMANENZE DI MATERIE PRIME, SUSSIDIARIE E DI CONSUMO

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio della variazione delle rimanenze di magazzino.

| VARIAZIONE DELLE RIMANENZE | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo | | | | |
| Monouso e Vetrerie | 1.047 | 2.390 | (1.343) | 56,2% |
| Prodotti Chimici | (2.002) | 8.196 | (10.198) | 124,4% |
| Cancelleria | 11.567 | 4.476 | 7.091 | 158,4% |
| Prodotti Tecnici | 5.241 | (13.205) | 18.446 | 139,7% |
| Gas e Ghiaccio | 898 | 3.357 | (2.459) | 73,2% |
| **TOTALE** | **16.751** | **5.214** | **11.537** | **221,3%** |

*B- 13) ACCANTONAMENTO CONTENZIOSO PER CONTROVERSIE LAVORO*

Accoglie l'accantonamento per contenzioso per controversie lavoro per le motivazioni sopra rappresentate alla voce correlata "Fondo contenzioso per controversie lavoro"

| ACCANTONAMENTO CONTENZIOSO PER CONTROVERSIE DI LAVORO | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| Accantonamento contenzioso Personale dipendente | 2.531.800 | - | 2.531.800 | - |
| **Totale** | **2.531.800** | **-** | **2.531.800** | **-** |

*B- 14) ONERI DIVERSI DI GESTIONE*

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio degli oneri diversi di gestione:

| ONERI DIVERSI DI GESTIONE | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **a) Imposte e tasse** | | | | |
| Tasse di concessione governativa, regionale e/o comunale | 7.117 | 5.090 | 2.027 | 39,8% |
| Imposte di registro | 28.624 | - | 28.624 | - |
| Imposte di bollo | 19.191 | 271 | 18.920 | 6981,5% |
| Tassa smaltimento rifiuti | 617.405 | 603.108 | 14.297 | 2,4% |
| Altre | 56.310 | 18.219 | 38.091 | 209,1% |
| **Totale A** | **728.647** | **626.688** | **101.959** | **16,3%** |
| **b) Spese per il funzionamento degli organi dell'Ente** | | | | |
| Emolumenti e rimborsi CDA | 56.352 | 115.039 | (58.687) | -51,0% |
| Emolumenti e rimborsi componenti CDR | 71.904 | 71.935 | (31) | 0,0% |
| Emolumenti e rim borsi per il Presidente | 125.589 | 180.957 | (55.368) | -30,6% |
| Emolumenti e rimborsi per il direttore generale | 114.875 | 178.653 | (63.778) | -35,7% |
| Emolumenti e ribnorsi comitato scientifico | 20.571 | 51.688 | (31.117) | -60,2% |
| Emolumenti e rimborsi spese comitati e commissioni | 2.181 | 510 | 1.671 | 327,6% |
| Emolumenti Organismo indipendente di valutazione | 5.260 | 17.361 | (12.101) | -69,7% |
| Spese organi collegiali (riduzione ex art. 6, c. 1 DL 78/2010) | 2.086 | - | 2.086 | - |
| Spese organi collegiali (riduzione ex art. 6, c. 3 DL 78/2010) | 50.220 | - | 50.220 | - |
| **Totale B** | **449.038** | **616.143** | **(167.105)** | **-27,1%** |
| **c) Contributi a carico dell'Istituto** | | | | |
| ASL | - | - | - | - |
| Contributi a carico Istituto enti previdenziali e assistenziali | - | - | - | - |
| CNR | - | - | - | - |
| Agenzia giornalistica | - | 38.456 | (38.456) | -100,0% |
| Contributi e quote associative ad organismi vari | 152.912 | 65.863 | 87.049 | 132,2% |
| **Totale E** | **152.912** | **104.319** | **48.593** | **46,6%** |
| **f) Spese e oneri diversi** | | | | |
| Oneri relativi al mantenimento dei brevetti | 180.545 | 150.966 | 29.579 | 19,6% |
| Spese organizzazione convegni e manifest. scientifiche | 370.562 | 336.026 | 34.536 | 10,3% |
| **Totale F** | **551.107** | **486.992** | **64.115** | **13,2%** |
| **g) Arrotondamento per stampa bilancio** | | | | |
| Arrotondamento per stampa bilancio | 5 | (2) | 7 | -350,0% |
| **Totale G** | **5** | **(2)** | **7** | **-350,0%** |
| **i) Esborso da contenzioso** | | | | |
| Esborso da contenzioso personale dip. obbligaz. Principale | 20.885 | 22.567 | (1.682) | -7,5% |
| Esborso contenzioso prsonale dipendente interessi di mora | - | - | - | - |
| Esborso a dipendenti per spese legali | - | - | - | - |
| Esborso contenzioso fornitori | - | - | - | - |
| Stima del contenzioso | - | - | - | - |
| **Totale I** | **20.885** | **22.567** | **(1.682)** | **-7,5%** |
| **l) Contributi a favore di terzi** | | | | |
| Contributi a favore di terzi | 10.977.254 | 15.159.605 | (4.182.351) | -27,6% |
| **Totale L** | **10.977.254** | **15.159.605** | **(4.182.351)** | **-27,6%** |
| **Totale Complessivo** | **12.879.848** | **17.016.312** | **(4.136.464)** | **-24,3%** |

Con riferimento alla voce "I*mposte e tasse*" si rileva che le stesse risultano incrementate per l'anno 2014. In particolare si evidenzia che, a seguito di Interpello proposto da Consip SpA, l'Agenzia delle Entrate ha previsto l'applicazione di imposta di bollo su documenti informatici perfezionati in ambiente MEPA, comportando un incremento dei costi sostenuti per la voce corrispondente che passano da Euro 271 per l'anno 2013 ad Euro 19.191 per l'anno 2014.

## C. PROVENTI E ONERI FINANZIARI

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei proventi e oneri finanziari.

| PROVENTI E ONERI FINANZIARI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **16) Altri proventi finanziari** | | | | |
| Interessi attivi su c/tesoreria | 44.482 | 9.743 | 34.739 | 356,6% |
| Altri interessi attivi | - | 914 | (914) | -100,0% |
| **Tot. 16** | **44.482** | **10.657** | **(914)** | **-8,6%** |
| **17) Interessi e altri oneri finanziari** | | | | |
| Interessi ed altri oneri finanziari | (893) | (2.250) | 1.357 | -60,3% |
| **Tot. 17** | **(893)** | **(2.250)** | **1.357** | **-60,3%** |
| **17 bis) Utili e perdite su cambi** | 9.886 | 62.415 | (52.529) | -84,2% |
| **Tot. 17 bis)** | **9.886** | **62.415** | **(52.529)** | **-84,2%** |
| **Totale complessivo** | **53.475** | **70.822** | **(54.800)** | **-77,4%** |

## E. PROVENTI E ONERI STRAORDINARI

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio dei proventi e oneri straordinari.

| PROVENTI E ONERI STRAORDINARI | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| **20) Proventi straordinari** | | | | |
| Sopravvenienze attive | 1.034.105 | 572.900 | 461.205 | 80,5% |
| Liberalità | 884 | 23.207 | (22.323) | -96,2% |
| Sponsorizzazioni | 26.994 | | 26.994 | - |
| **Totale 20** | **1.061.983** | **596.107** | **465.876** | **78,2%** |
| **21) Oneri straordinari** | | | | |
| Imposte realtive ad esercizi precedenti | - | - | - | - |
| Minusvalenze patrimoniali da alienazioni di cespiti | 2.542 | 8.962 | (6.420) | -71,6% |
| Sopravvenienze passive | 1.404.729 | 850.881 | 553.848 | 65,1% |
| **Totale 21** | **1.407.271** | **859.843** | **547.428** | **63,7%** |
| **Totale complessivo** | **(345.288)** | **(263.736)** | **(81.552)** | **30,9%** |

## F. PROVENTI STRAORDINARI

Tra i proventi straordinari trovano allocazione le "sopravvenienze attive". Alla voce "Sopravvenienze attive" sono state indicate, tra l'altro, le rilevazioni quali il trasferimento disposto dal Ministero della Salute per la quota del 5 per mille per il periodo d'imposta 2012 per Euro 94.118; la cancellazione di passività iscritte in bilancio in esercizi precedenti nei confronti del Fornitore SWETS per Euro 64.234 e Università di Catania per Euro 26.339 in quanto debiti non più sussistenti; proventi straordinari per recupero credito da 770 (periodo d'imposta 2013) per Euro 21.339 e proventi straordinari a fronte di donazioni di materiale bibliografico iscritto nell'inventario dell'Ente al prezzo di copertina per la somma di Euro 13.141.

Contribuiscono, altresì, le "liberalità" per un importo pari ad Euro 884 e sponsorizzazioni per Euro 26.994; per la restante parte proventi di competenza dell'esercizio 2013 e anni precedenti registrati nell'esercizio 2014.

## G. ONERI STRAORDINARI

Tra gli oneri straordinari trovano allocazione "minusvalenze patrimoniali da alienazioni di cespiti" per un importo di Euro 2.542. Le sopravvenienze passive, per Euro 1.404.729 contengono costi di competenza dell'esercizio 2013 registrati nel corso del 2014 per l'importo di Euro 971.262. In particolare, inoltre, si segnala che nel rispetto di quanto previsto dalla nuova formulazione del principio contabile 23 "Lavori in corso su Ordinazione" si è proceduto alla rilevazione in tale voce della perdita di alcune convenzioni dove il valore dei

costi stimati è risultato maggiore dei ricavi totali per difficoltà riscontrate nella esecuzione della commessa (progetto di ricerca) per un ammontare pari ad euro 433.467.

## H. IMPOSTE

Si riporta di seguito un prospetto di dettaglio delle imposte dell'esercizio.

| | Anno 2014 | Anno 2013 | Differenza | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Valore | % |
| a) IRES | 60.698 | 57.957 | 2.741 | 4,7% |
| b) IRAP | 7.225.304 | 7.200.400 | 24.904 | 0,3% |
| **Totale** | **7.286.002** | **7.258.357** | **24.904** | **0,3%** |

L'importo pari ad Euro 60.698 rappresenta l'imposta IRES sulla rendita catastale dell'immobile di proprietà dell'Ente in Via Giano della Bella e su quella dei fabbricati concessi in uso gratuito e perpetuo all'Istituto dall'Agenzia del Demanio.

L'importo pari ad euro 7.225.304 rappresenta l'imposta IRAP per personale a tempo indeterminato, personale a tempo determinato, personale parasubordinato, borsisti, prestatori occasionali e missioni.

Si attesta che il presente bilancio è reale e redatto in conformità alle scritture contabili.

Il Commissario
Prof. Gualtiero Ricciardi

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME VERSATE DAL MINISTERO DELLA SALUTE | | | | | | | | | | | |
| 201 | SOMME VERSATE DAL MINISTERO DELLA SALUTE | 97.667.983,22 | 97.667.983,22 | ,00 | 97.667.983,22 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 97.667.983,22 | 97.667.983,22 | ,00 | 97.667.983,22 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | | | | | | | | | | | |
| 206 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | 3.803.178,51 | 1.945.904,39 | 2.028.116,77 | 3.974.021,16 | -170.842,65 | 2.007.251,00 | 2.007.251,00 | ,00 | 2.007.251,00 | ,00 | 2.028.116,77 |
| | Totale CAPITOLO 006 | 3.803.178,51 | 1.945.904,39 | 2.028.116,77 | 3.974.021,16 | -170.842,65 | 2.007.251,00 | 2.007.251,00 | ,00 | 2.007.251,00 | ,00 | 2.028.116,77 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 007 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | | | | | | | | | | | |
| 207 | ENTRATE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 007 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | | | | | | | | | | | |
| 220 | ENTRATE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | 152.591,00 | 152.591,00 | ,00 | 152.591,00 | ,00 | 6.252,96 | 6.252,96 | ,00 | 6.252,96 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 013 | 152.591,00 | 152.591,00 | ,00 | 152.591,00 | ,00 | 6.252,96 | 6.252,96 | ,00 | 6.252,96 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE L. 219 DEL 21.10.2005 | | | | | | | | | | | |
| 238 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE L. 219 DEL 21.10.2005 | 1.765.093,27 | 1.767.694,74 | ,00 | 1.767.694,74 | -2.601,47 | 4.300,00 | 4.300,00 | ,00 | 4.300,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 014 | 1.765.093,27 | 1.767.694,74 | ,00 | 1.767.694,74 | -2.601,47 | 4.300,00 | 4.300,00 | ,00 | 4.300,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| 243 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE | 463.368,00 | 463.368,00 | ,00 | 463.368,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 015 | 463.368,00 | 463.368,00 | ,00 | 463.368,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 103.852.214,00 | 101.997.541,35 | 2.028.116,77 | 104.025.658,12 | -173.444,12 | 2.017.803,96 | 2.017.803,96 | ,00 | 2.017.803,96 | ,00 | 2.028.116,77 |
| Totale | AGGREGATO 02 | 103.852.214,00 | 101.997.541,35 | 2.028.116,77 | 104.025.658,12 | -173.444,12 | 2.017.803,96 | 2.017.803,96 | ,00 | 2.017.803,96 | ,00 | 2.028.116,77 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLA VENDITA DI BENI E DALLA PRESTAZIONE DI SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DERIVANTI DAI SERVIZI A PAGAMENTO RESI A TERZI | | | | | | | | | | | |
| 210 | SOMME DERIVANTI DAI SERVIZI A PAGAMENTO RESI A TERZI | 3.000.000,00 | 2.983.264,67 | 381.393,37 | 3.364.658,04 | -364.658,04 | 310.650,68 | 178.235,03 | 132.415,65 | 310.650,68 | ,00 | 513.809,02 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 3.000.000,00 | 2.983.264,67 | 381.393,37 | 3.364.658,04 | -364.658,04 | 310.650,68 | 178.235,03 | 132.415,65 | 310.650,68 | ,00 | 513.809,02 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | PROVENTI DERIVANTI DA BREVETTI PER INVENZIONI INDUSTRIALI MODELLI DI UTILITA' E CESSIONI DI "KNOW HOW" | | | | | | | | | | | |
| 212 | PROVENTI DERIVANTI DA BREVETTI PER INVENZIONI INDUSTRIALI MODELLI DI UTILITA' E CESSIONI DI "KNOW HOW" | 41.000,00 | 61.526,63 | 19.027,95 | 80.554,58 | -39.554,58 | 12.452,79 | 12.452,79 | ,00 | 12.452,79 | ,00 | 19.027,95 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 41.000,00 | 61.526,63 | 19.027,95 | 80.554,58 | -39.554,58 | 12.452,79 | 12.452,79 | ,00 | 12.452,79 | ,00 | 19.027,95 |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | "OVER HEAD" SU CONVENZIONI E PROGETTI | | | | | | | | | | | |
| 217 | "OVER HEAD" SU CONVENZIONI E PROGETTI | 2.500.000,00 | 1.828.173,94 | 58.432,00 | 1.886.605,94 | 613.394,06 | 1.546.857,52 | 512.638,23 | 909.070,71 | 1.421.708,94 | 125.148,58 | 967.502,71 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 2.500.000,00 | 1.828.173,94 | 58.432,00 | 1.886.605,94 | 613.394,06 | 1.546.857,52 | 512.638,23 | 909.070,71 | 1.421.708,94 | 125.148,58 | 967.502,71 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | *ENTRATE DERIVANTI DALLA VENDITA DI BENI E DALLA PRESTAZIONE DI SERVIZI* | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | |
| 219 | ENTRATE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA *VALUTAZIONE E DEL* RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 |
| | Totale CAPITOLO 005 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 | 4.000,00 | ,00 | 4.000,00 |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLE ATTIVITA' CONNESSE ALLE *PROCEDURE EMEA E EDQM* | | | | | | | | | | | |
| 225 | ENTRATE DERIVANTI DALLE ATTIVITA' CONNESSE ALLE PROCEDURE EMEA E EDQM | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 89.065,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 89.065,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 006 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 89.065,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 89.065,00 | ,00 |
| | Totale CATEGORIA 01 | 5.541.000,00 | 4.872.965,24 | 458.853,32 | 5.331.818,56 | 209.181,44 | 1.963.025,99 | 703.326,05 | 1.045.486,36 | 1.748.812,41 | 214.213,58 | 1.504.339,68 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | POSTE CORRETTIVE E COMPENSATIVE DI SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA RESTITUZIONE DI SOMME NON DOVUTE | | | | | | | | | | | |
| 213 | ENTRATE DERIVANTI DA RESTITUZIONE DI SOMME NON DOVUTE | 10.000,00 | 7.396,81 | ,00 | 7.396,81 | 2.603,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 10.000,00 | 7.396,81 | ,00 | 7.396,81 | 2.603,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 10.000,00 | 7.396,81 | ,00 | 7.396,81 | 2.603,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 03 | | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE ENTRATE | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | |
| | ALTRI EVENTUALI PROVENTI ED ENTRATE DIVERSE | | | | | | | | | | | | |
| 215 | ALTRI EVENTUALI PROVENTI ED ENTRATE DIVERSE | | 500.000,00 | 504.259,54 | 321.607,35 | 825.866,89 | -325.866,89 | 779.225,05 | 279.847,62 | 487.262,63 | 767.110,25 | 12.114,80 | 808.869,98 |
| | Totale | CAPITOLO 001 | 500.000,00 | 504.259,54 | 321.607,35 | 825.866,89 | -325.866,89 | 779.225,05 | 279.847,62 | 487.262,63 | 767.110,25 | 12.114,80 | 808.869,98 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IVA | | | | | | | | | | | | |
| 231 | ENTRATE PER IVA | | 500.000,00 | 482.292,89 | 114.325,87 | 596.618,76 | -96.618,76 | 287.844,89 | 74.369,76 | 213.474,63 | 287.844,39 | ,50 | 327.800,50 |
| | Totale | CAPITOLO 002 | 500.000,00 | 482.292,89 | 114.325,87 | 596.618,76 | -96.618,76 | 287.844,89 | 74.369,76 | 213.474,63 | 287.844,39 | ,50 | 327.800,50 |
| | Totale | CATEGORIA 04 | 1.000.000,00 | 986.552,43 | 435.933,22 | 1.422.485,65 | -422.485,65 | 1.067.069,94 | 354.217,38 | 700.737,26 | 1.054.954,64 | 12.115,30 | 1.136.670,48 |
| | Totale | AGGREGATO 03 | 6.551.000,00 | 5.866.914,48 | 894.786,54 | 6.761.701,02 | -210.701,02 | 3.030.095,93 | 1.057.543,43 | 1.746.223,62 | 2.803.767,05 | 226.328,88 | 2.641.010,16 |
| | Totale | TITOLO 1 | 110.403.214,00 | 107.864.455,83 | 2.922.903,31 | 110.787.359,14 | -384.145,14 | 5.047.899,89 | 3.075.347,39 | 1.746.223,62 | 4.821.571,01 | 226.328,88 | 4.669.126,93 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA FINALIZZATA DLgs. 502/92 | | | | | | | | | | | |
| 202 | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA FINALIZZATA DLgs 502/92 | 5.716.314,82 | 4.993.793,95 | 4.245.173,03 | 9.238.966,98 | -3.522.652,16 | 2.470.299,85 | 1.305.488,52 | 693.185,56 | 1.998.674,08 | 471.625,77 | 4.938.358,59 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 5.716.314,82 | 4.993.793,95 | 4.245.173,03 | 9.238.966,98 | -3.522.652,16 | 2.470.299,85 | 1.305.488,52 | 693.185,56 | 1.998.674,08 | 471.625,77 | 4.938.358,59 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER LE RICERCHE FINALIZZATE NEI SETTORI TUMORI, AIDS, SANGUE E CELLULE STAMINAL, MALATTIE NEURODEGENERATIVE E MALATTIE RARE (L. 27 DICEMBRE 2003 N. 289) | | | | | | | | | | | |
| 203 | ENTRATE PER LE RICERCHE FINALIZZATE NEI SETTORI TUMORI, AIDS, SANGUE E CELLULE STAMINAL, MALATTIE NEURODEGENERATIVE E MALATTIE RARE (L. 27 DICEMBRE 2003 N. 289) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | | | | | | | | | | | |
| 204 | ENTRATE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 003 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 | ,00 | ,00 | 41.380,17 | ,00 |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| 216 | ENTRATE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | 28.511.621,75 | 12.721.650,83 | 3.478.541,55 | 16.200.192,38 | 12.311.429,37 | 22.585.097,33 | 10.865.522,87 | 7.376.020,62 | 18.241.543,49 | 4.343.553,84 | 10.854.562,17 |
| Totale | CAPITOLO 005 | 28.511.621,75 | 12.721.650,83 | 3.478.541,55 | 16.200.192,38 | 12.311.429,37 | 22.585.097,33 | 10.865.522,87 | 7.376.020,62 | 18.241.543,49 | 4.343.553,84 | 10.854.562,17 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME ACCERTATE RISCOSSE | SOMME ACCERTATE DA RISCUOTERE | SOMME ACCERTATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *TITOLO 2* | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 SOMME A CARICO DELO STATO | | | | | | | | | | | |
| 218 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 SOMME A CARICO DELO STATO | 7.242.753,68 | 114.055,31 | 2.621.808,81 | 2.735.864,12 | 4.506.889,56 | 452.264,47 | 409.408,72 | 42.855,75 | 452.264,47 | ,00 | 2.664.664,56 |
| | Totale CAPITOLO 006 | 7.242.753,68 | 114.055,31 | 2.621.808,81 | 2.735.864,12 | 4.506.889,56 | 452.264,47 | 409.408,72 | 42.855,75 | 452.264,47 | ,00 | 2.664.664,56 |
| | CAPITOLO 007 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000: ENTRATE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE ENTRATE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | | | | | | | | | | | |
| 221 | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000 ENTRATE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE ENTRATE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 007 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE ALLA RICERCA FINALIZZATA SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER AI SENSI DEGLI ARTT. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E SUCC. MOD. | | | | | | | | | | | | |
| 223 | ENTRATE RELATIVE ALLA RICERCA FINALIZZATA SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER AI SENSI DEGLI ARTT. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E SUCC. MOD. | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 12.243,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 008 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 12.243,00 | 12.243,00 | ,00 | 12.243,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 009 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA ACCORDI DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | | | | | | | | | | | | |
| 230 | ENTRATE DERIVANTI DA ACCORDI DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | 12.721.985,69 | 5.659.876,25 | 6.817.794,41 | 12.477.670,66 | 244.315,03 | 9.847.809,29 | 3.763.564,70 | 4.354.372,69 | 8.117.937,39 | 1.729.871,90 | 11.172.167,10 |
| | Totale CAPITOLO 009 | 12.721.985,69 | 5.659.876,25 | 6.817.794,41 | 12.477.670,66 | 244.315,03 | 9.847.809,29 | 3.763.564,70 | 4.354.372,69 | 8.117.937,39 | 1.729.871,90 | 11.172.167,10 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 010 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATA A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N 17299.2000.12) | | | | | | | | | | | |
| 232 | ENTRATA A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N 17299.2000.12) | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 | 63.750,00 | ,00 | 63.750,00 |
| | CAPITOLO 011 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA CORRENTE 1% FSN | | | | | | | | | | | |
| 233 | ENTRATE CORRISPONDENTI ALLA RICERCA CORRENTE 1% FSN | 7.000.000,00 | 10.575.080,00 | ,00 | 10.575.080,00 | -3.575.080,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 011 | 7.000.000,00 | 10.575.080,00 | ,00 | 10.575.080,00 | -3.575.080,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE AL PROGRAMMA CHIRON E ALLA RICERCA E SPERIMENTAZIONE DEL VACCINO PER HIV | | | | | | | | | | | |
| 235 | ENTRATE RELATIVE AL PROGRAMMA CHIRON E ALLA RICERCA E SPERIMENTAZIONE DEL VACCINO PER HIV | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2 246 778,61 | 68 841,60 | 1 360 000,40 | 1 428 842,00 | 817 936,61 | 1 360 000,40 |
| Totale | CAPITOLO 012 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 2 246 778,61 | 68 841,60 | 1 360 000,40 | 1 428 842,00 | 817 936,61 | 1 360 000,40 |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE RELATIVE AL PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 N.141) | | | | | | | | | | | |
| 236 | ENTRATE RELATIVE AL PROGETTO ONCOTECNOLOGICO | 1 661 090,00 | 1 328 872,00 | ,00 | 1 328 872,00 | 332 218,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 1 661 090,00 | 1 328 872,00 | ,00 | 1 328 872,00 | 332 218,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 | | | | | | | | | | | |
| 237 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 014 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | | | | | | | | | | | |
| 241 | ENTRATE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.967.410,00 | 168.401,83 | 4.799.008,17 | 4.967.410,00 | ,00 | 4.799.008,17 |
| Totale | CAPITOLO 017 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.967.410,00 | 168.401,83 | 4.799.008,17 | 4.967.410,00 | ,00 | 4.799.008,17 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | | | | | | | | | | | | |
| 244 | ENTRATE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | 1.000.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.000.000,00 | 2.797.532,30 | 497.050,16 | 2.296.757,24 | 2.793.807,40 | 3.724,90 | 2.296.757,24 |
| Totale | CAPITOLO 018 | 1.000.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 1.000.000,00 | 2.797.532,30 | 497.050,16 | 2.296.757,24 | 2.793.807,40 | 3.724,90 | 2.296.757,24 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME ACCERTATE RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 019 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DALLA *SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO* CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| 245 | ENTRATE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 019 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | TRASFERIMENTI DALLO STATO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 020 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | | | | | | | | | | | |
| 246 | ENTRATE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CONCERNENTE L'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 |
| Totale | CAPITOLO 020 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 | 9.582,49 | ,00 | 9.582,49 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 66.155.977,63 | 35.393.328,34 | 17.163.317,80 | 52.556.646,14 | 13.599.331,49 | 45.494.147,51 | 17.090.521,40 | 20.995.532,92 | 38.086.054,32 | 7.408.093,19 | 38.158.850,72 |
| Totale | AGGREGATO 02 | 66.155.977,63 | 35.393.328,34 | 17.163.317,80 | 52.556.646,14 | 13.599.331,49 | 45.494.147,51 | 17.090.521,40 | 20.995.532,92 | 38.086.054,32 | 7.408.093,19 | 38.158.850,72 |
| Totale | TITOLO 2 | 66.155.977,63 | 35.393.328,34 | 17.163.317,80 | 52.556.646,14 | 13.599.331,49 | 45.494.147,51 | 17.090.521,40 | 20.995.532,92 | 38.086.054,32 | 7.408.093,19 | 38.158.850,72 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI | | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI IRPEF | | | | | | | | | | | | | |
| 226 | RITENUTE ERARIALI IRPEF | | 22.700.000,00 | 20.265.226,51 | ,00 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Totale | CAPITOLO 001 | 22.700.000,00 | 20.265.226,51 | ,00 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Totale | CATEGORIA 01 | 22.700.000,00 | 20.265.226,51 | ,00 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | | | |
| | ONERI PREVIDENZIALI A CARICO DEL LAVORATORE (RITENUTE PREVIDENZIALI ASSISTENZIALI) | | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI ED ALTRE | | | | | | | | | | | | | |
| 227 | RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI ED ALTRE | | 11.200.000,00 | 8.784.134,65 | ,00 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Totale | CAPITOLO 001 | 11.200.000,00 | 8.784.134,65 | ,00 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Totale | CATEGORIA 02 | 11.200.000,00 | 8.784.134,65 | ,00 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE DIVERSE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | | | | | | | | | | | |
| 234 | ENTRATE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC.) | 1.600.000,00 | 1.186.763,79 | ,00 | 1.186.763,79 | 413.236,21 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 1.600.000,00 | 1.186.763,79 | ,00 | 1.186.763,79 | 413.236,21 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 1.600.000,00 | 1.186.763,79 | ,00 | 1.186.763,79 | 413.236,21 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | |
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | ENTRATE AVENTI NATURA DI PARTITA DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 07 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RESTITUZIONE DELLE DISPONIBILITA' DEL FONDO DI CASSA | | | | | | | | | | | |
| 229 | RESTITUZIONE DELLE DISPONIBILITA' DEL FONDO DI CASSA | 1.200.000,00 | 355.000,00 | ,00 | 355.000,00 | 845.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.200.000,00 | 355.000,00 | ,00 | 355.000,00 | 845.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | REGOLARIZZAZIONE INCASSI IGEPA-BDM | | | | | | | | | | | |
| 242 | REGOLARIZZAZIONE INCASSI IGEPA-BDM | 120.000.000,00 | 87.600.000,00 | ,00 | 87.600.000,00 | 32.400.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 120.000.000,00 | 87.600.000,00 | ,00 | 87.600.000,00 | 32.400.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 07 | 121.200.000,00 | 87.955.000,00 | ,00 | 87.955.000,00 | 33.245.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 156.700.000,00 | 118.191.124,95 | ,00 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | TITOLO 4 | 156.700.000,00 | 118.191.124,95 | ,00 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| RIEPILOGO DEI TITOL | | | | | | | | | | | | |
| TITOLO 1 | | 110.403.214,00 | 107.864.455,83 | 2.922.903,31 | 110.787.359,14 | -384.145,14 | 5.047.899,89 | 3.075.347,39 | 1.746.223,62 | 4.821.571,01 | 226.328,88 | 4.669.126,93 |
| TITOLO 2 | | 66.155.977,63 | 35.393.328,34 | 17.163.317,80 | 52.556.646,14 | 13.599.331,49 | 45.494.147,51 | 17.090.521,40 | 20.995.532,92 | 38.086.054,32 | 7.408.093,19 | 38.158.850,72 |
| TITOLO 4 | | 156.700.000,00 | 118.191.124,95 | ,00 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale | 333.259.191,63 | 261.448.909,12 | 20.086.221,11 | 281.535.130,23 | 51.724.061,40 | 50.542.047,40 | 20.165.868,79 | 22.741.756,54 | 42.907.625,33 | 7.634.422,07 | 42.827.977,65 |
| AVANZO DI | | 32.616.452,60 | ,00 | ,00 | ,00 | 32.616.452,60 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Entrate - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI ATTIVI | | | | | TOTALE residui attivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SOMME ACCERTATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | RISCOSSE | DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | RISCOSSI | RIMASTI DA RISCUOTERE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | FONDO INIZIALE DI CASSA | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | TOTALE GENERALE DELL'ENTRATA | 365.875.644,23 | 261.448.909,12 | 20.086.221,11 | 281.535.130,23 | 84.340.514,00 | 50.542.047,40 | 20.165.868,79 | 22.741.756,54 | 42.907.625,33 | 7.634.422,07 | 42.827.977,65 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE: PAGATE | SOMME IMPEGNATE: DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: PAGATI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: RIMASTI DA PAGARE | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: TOTALE | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER GLI ORGANI DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | ASSEGNI E INDENNITA' AL PRESIDENTE | | | | | | | | | | | |
| 099 | ASSEGNI E INDENNITA' AL PRESIDENTE | 94.773,02 | 94.773,02 | ,00 | 94.773,02 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 94.773,02 | 94.773,02 | ,00 | 94.773,02 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI PRESIDENTE E DIRETTORE GENERALE | | | | | | | | | | | |
| 100 | STIPENDI PRESIDENTE E DIRETTORE GENERALE | 177.000,00 | 116.809,51 | 22.254,46 | 139.063,97 | 37.936,03 | 4.135,93 | 4.129,28 | ,00 | 4.129,28 | 6,65 | 22.254,46 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 177.000,00 | 116.809,51 | 22.254,46 | 139.063,97 | 37.936,03 | 4.135,93 | 4.129,28 | ,00 | 4.129,28 | 6,65 | 22.254,46 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER GLI ORGANI DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE E COMPENSI COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COLLEGIO DEI REVISORI E DEL SERVIZIO DI CONTROLLO STRATEGICO | | | | | | | | | | | |
| 122 | SPESE E COMPENSI COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COLLEGIO DEI REVISORI E DEL SERVIZIO DI CONTROLLO STRATEGICO | 224.230,18 | 145.096,52 | 25.485,20 | 170.581,72 | 53.648,46 | 83.529,69 | 76.769,57 | ,00 | 76.769,57 | 6.760,12 | 25.485,20 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 224.230,18 | 145.096,52 | 25.485,20 | 170.581,72 | 53.648,46 | 83.529,69 | 76.769,57 | ,00 | 76.769,57 | 6.760,12 | 25.485,20 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 496.003,20 | 356.679,05 | 47.739,66 | 404.418,71 | 91.584,49 | 87.665,62 | 80.898,85 | ,00 | 80.898,85 | 6.766,77 | 47.739,66 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI RETRIBUZIONI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE PIU' POSIZIONE DIRIGENTI I - II FASCIA) | | | | | | | | | | | |
| 101 | STIPENDI RETRIBUZIONI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE PIU' POSIZIONE DIRIGENTI I - II FASCIA) | 66.611.609,07 | 65.477.476,96 | 285.417,24 | 65.762.894,20 | 848.714,87 | 48.528,14 | 48.528,14 | ,00 | 48.528,14 | ,00 | 285.417,24 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 66.611.609,07 | 65.477.476,96 | 285.417,24 | 65.762.894,20 | 848.714,87 | 48.528,14 | 48.528,14 | ,00 | 48.528,14 | ,00 | 285.417,24 |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI PER ASSUNZIONI PER CONTRATTI A TEMPO DETERMINATO (ART. 5 L. 401/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | | | | | | | | | | | |
| 107 | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI PER ASSUNZIONI PER CONTRATTI A TEMPO DETERMINATO (ART. 5 L. 401/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | 495.841,93 | 454.590,22 | 952,13 | 455.542,35 | 40.299,58 | 1.069,80 | 1.069,80 | ,00 | 1.069,80 | ,00 | 952,13 |
| | Totale CAPITOLO 005 | 495.841,93 | 454.590,22 | 952,13 | 455.542,35 | 40.299,58 | 1.069,80 | 1.069,80 | ,00 | 1.069,80 | ,00 | 952,13 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE ASSUNTO CON CONTRATTO A TEMPO DETERMINATO (ART. 92 COMMA 7 L. 388/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | | | | | | | | | | | |
| 116 | STIPENDI ED ALTRI ASSEGNI FISSI AL PERSONALE ASSUNTO CON CONTRATTO A TEMPO DETERMINATO (ART. 92 COMMA 7 L. 388/00) PIU' ACCESSORIO (INDENNITA' DI ENTE MENSILE) | 4.390.584,92 | 4.003.744,90 | 10.127,40 | 4.013.872,30 | 376.712,62 | 10.718,48 | 10.718,48 | ,00 | 10.718,48 | ,00 | 10.127,40 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 4.390.584,92 | 4.003.744,90 | 10.127,40 | 4.013.872,30 | 376.712,62 | 10.718,48 | 10.718,48 | ,00 | 10.718,48 | ,00 | 10.127,40 |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER EQUO PREMIO PER ATTIVITA' INVENTIVA | | | | | | | | | | | |
| 112 | SPESE PER EQUO PREMIO PER ATTIVITA' INVENTIVA | 16.400,00 | 13.466,06 | ,00 | 13.466,06 | 2.933,94 | 668,67 | 668,67 | ,00 | 668,67 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 16.400,00 | 13.466,06 | ,00 | 13.466,06 | 2.933,94 | 668,67 | 668,67 | ,00 | 668,67 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 011 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER VISITE MEDICHE ISPETTIVE AL PERSONALE IN MALATTIA | | | | | | | | | | | |
| 111 | SPESE PER VISITE MEDICHE ISPETTIVE AL PERSONALE IN MALATTIA | 12.000,00 | 5.904,85 | 599,97 | 6.504,82 | 5.495,18 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 599,97 |
| Totale | CAPITOLO 011 | 12.000,00 | 5.904,85 | 599,97 | 6.504,82 | 5.495,18 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 599,97 |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE RELATIVE AL PERSONALE DELL'ISS AI SENSI DELL'ART 19 DELLA L 16 GENNAIO 2003, N 3 E ART 19 DEL CCNL 2002-2005 | | | | | | | | | | | |
| 117 | SPESE RELATIVE AL PERSONALE DELL'ISS AI SENSI DELL'ART 19 DELLA L 16 GENNAIO 2003, N 3 E ART 19 DEL CCNL 2002-2005 | 250.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 250.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 012 | 250.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 250.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER COMPENSI RELATIVI ALLE ATTIVITA' ISPETTIVE FINALIZZATE ALLE DICHIARAZIONI C.E. ED ACCERTAMENTO DI IDONEITA' DELLE STRUTTURE E DELLE ATTREZZATURE DEI CENTRI CLINICI DI TRAPIANTO DI ORGANI | | | | | | | | | | | |
| 157 | SPESE PER COMPENSI RELATIVI ALLE ATTIVITA' ISPETTIVE FINALIZZATE ALLE DICHIARAZIONI C.E. ED ACCERTAMENTO DI IDONEITA' DELLE STRUTTURE E DELLE ATTREZZATURE DEI CENTRI CLINICI DI TRAPIANTO DI ORGANI | 20.000,00 | 12.540,00 | 5.861,94 | 18.401,94 | 1.598,06 | 18.330,92 | 8.991,84 | 9.339,08 | 18.330,92 | ,00 | 15.201,02 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 20.000,00 | 12.540,00 | 5.861,94 | 18.401,94 | 1.598,06 | 18.330,92 | 8.991,84 | 9.339,08 | 18.330,92 | ,00 | 15.201,02 |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI ASSISTENZIALI A FAVORE DEL PERSONALE IN SERVIZIO, DI QUELLO CESSATO DAL SERVIZIO E DELLE LORO FAMIGLIE | | | | | | | | | | | |
| 161 | INTERVENTI ASSISTENZIALI A FAVORE DEL PERSONALE IN SERVIZIO, DI QUELLO CESSATO DAL SERVIZIO E DELLE LORO FAMIGLIE | 51.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 51.000,00 | 60.516,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 60.516,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 015 | 51.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 51.000,00 | 60.516,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 60.516,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SERVIZI SOCIALI: BUONI PASTO, NIDO ED ASILO | | | | | | | | | | | |
| 162 | SERVIZI SOCIALI: BUONI PASTO, NIDO ED ASILO | 1.504.600,00 | 1.412.969,28 | 91.630,72 | 1.504.600,00 | ,00 | 151.048,73 | 151.048,73 | ,00 | 151.048,73 | ,00 | 91.630,72 |
| Totale | CAPITOLO 016 | 1.504.600,00 | 1.412.969,28 | 91.630,72 | 1.504.600,00 | ,00 | 151.048,73 | 151.048,73 | ,00 | 151.048,73 | ,00 | 91.630,72 |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER CORSI, AGGIORN. ED ADDESTR., DEL PERSONALE DELL'ISS INDETTI, ORGANIZZATI E TENUTI SIA DALL'ISS CHE DA ALTRI ORGANISMI ED ISTITUZIONI E REL. SPESE PER MISSIONI E ACQUISTO DI ATTREZ. E MATER. DIDATTICO | | | | | | | | | | | |
| 123 | SPESE PER CORSI, AGGIORNAMENTO ED ADDESTRAMENTO, DEL PERSONALE DELL'ISS INDETTI, ORGANIZZATI E TENUTI SIA DALL'ISS CHE DA ALTRI ORGANISMI ED ISTITUZIONI DIVERSE DALL'ISS E RELATIVE SPESE PER MISSIONI E PER L'ACQUISTO DI ATTREZZAT. E MATER. DIDATTICO | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 017 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE: PAGATE | SOMME IMPEGNATE: DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | GESTIONE RISORSE UMANE - PERSONALE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'INFORMAZIONE E FORMAZIONE OBBLIGATORIA AI SENSI DEL D.Lgs 81/08 (ex 626/94) | | | | | | | | | | | |
| 114 | SPESE PER L'INFORMAZIONE E FORMAZIONE OBBLIGATORIA AI SENSI DEL D.Lgs 81/08 (ex 626/94) | 15.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 15.000,00 | 5.124,00 | 2.500,00 | ,00 | 2.500,00 | 2.624,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 018 | 15.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 15.000,00 | 5.124,00 | 2.500,00 | ,00 | 2.500,00 | 2.624,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 021 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA TUTELA E LA SICUREZZA DELLA SALUTE DEI LAVORATORI | | | | | | | | | | | |
| 119 | SPESE PER LA TUTELA E LA SICUREZZA DELLA SALUTE DEI LAVORATORI | 597.703,98 | 286.603,50 | 311.100,48 | 597.703,98 | ,00 | 377.690,91 | 344.344,99 | 15.467,26 | 359.812,25 | 17.878,66 | 326.567,74 |
| | Totale CAPITOLO 021 | 597.703,98 | 286.603,50 | 311.100,48 | 597.703,98 | ,00 | 377.690,91 | 344.344,99 | 15.467,26 | 359.812,25 | 17.878,66 | 326.567,74 |
| | Totale CATEGORIA 02 | 73.964.739,90 | 71.667.295,77 | 705.689,88 | 72.372.985,65 | 1.591.754,25 | 673.695,65 | 567.870,65 | 24.806,34 | 592.676,99 | 81.018,66 | 730.496,22 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | | |
| | MISSIONI | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | |
| | MISSIONI PER SERVIZIO IN TERRITORIO NAZIONALE ED ESTERO | | | | | | | | | | | | |
| 104 | MISSIONI PER SERVIZIO IN TERRITORIO NAZIONALE ED ESTERO | 145.000,00 | 91.751,54 | 2.512,23 | 94.263,77 | 50.736,23 | 6.507,57 | 3.418,80 | ,00 | 3.418,80 | 3.088,77 | 2.512,23 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 145.000,00 | 91.751,54 | 2.512,23 | 94.263,77 | 50.736,23 | 6.507,57 | 3.418,80 | ,00 | 3.418,80 | 3.088,77 | 2.512,23 |
| Totale | CATEGORIA 03 | 145.000,00 | 91.751,54 | 2.512,23 | 94.263,77 | 50.736,23 | 6.507,57 | 3.418,80 | ,00 | 3.418,80 | 3.088,77 | 2.512,23 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | | | |
| | ONERI PREVIDENZIALI ASSISTENZIALI A CARICO DELL'ENTE | | | | | | | | | | | | | |
| | *CAPITOLO 001* | | | | | | | | | | | | | |
| | ONERI SOCIALI A CARICO DELL'AMMINISTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO ECONOMICO FISSO E ACCESSORIO PER I DIPENDENTI | | | | | | | | | | | | | |
| 110 | ONERI SOCIALI A CARICO DELL'AMMINISTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO ECONOMICO FISSO E ACCESSORIO PER I DIPENDENTI | | 21.086.198,56 | 18.568.293,04 | 2.517.853,30 | 21.086.146,34 | 52,22 | 2.275.329,22 | 2.262.588,78 | 2.281,23 | 2.264.870,01 | 10.459,21 | 2.520.134,53 |
| | Totale | CAPITOLO 001 | 21.086.198,56 | 18.568.293,04 | 2.517.853,30 | 21.086.146,34 | 52,22 | 2.275.329,22 | 2.262.588,78 | 2.281,23 | 2.264.870,01 | 10.459,21 | 2.520.134,53 |
| | | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER ASSICURAZIONE INAIL | | | | | | | | | | | | | |
| 169 | SPESE PER ASSICURAZIONE INAIL | | 418.000,00 | 413.747,35 | 2.894,86 | 416.642,21 | 1.357,79 | 874,28 | 204,57 | ,00 | 204,57 | 669,71 | 2.894,86 |
| | Totale | CAPITOLO 002 | 418.000,00 | 413.747,35 | 2.894,86 | 416.642,21 | 1.357,79 | 874,28 | 204,57 | ,00 | 204,57 | 669,71 | 2.894,86 |
| | Totale | CATEGORIA 04 | 21.504.198,56 | 18.982.040,39 | 2.520.748,16 | 21.502.788,55 | 1.410,01 | 2.276.203,50 | 2.262.793,35 | 2.281,23 | 2.265.074,58 | 11.128,92 | 2.523.029,39 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER UTENZE TELEFONICHE | | | | | | | | | | | |
| 127 | SPESE PER UTENZE TELEFONICHE | 242.500,00 | 140.134,20 | 67.690,41 | 207.824,61 | 34.675,39 | 62.130,08 | 56.254,54 | ,00 | 56.254,54 | 5.875,54 | 67.690,41 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 242.500,00 | 140.134,20 | 67.690,41 | 207.824,61 | 34.675,39 | 62.130,08 | 56.254,54 | ,00 | 56.254,54 | 5.875,54 | 67.690,41 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE POSTALI E TELEGRAFICHE | | | | | | | | | | | |
| 128 | SPESE POSTALI E TELEGRAFICHE | 100.000,00 | 68.331,01 | 13.333,63 | 81.664,64 | 18.335,36 | 3.047,03 | 3.047,03 | ,00 | 3.047,03 | ,00 | 13.333,63 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 100.000,00 | 68.331,01 | 13.333,63 | 81.664,64 | 18.335,36 | 3.047,03 | 3.047,03 | ,00 | 3.047,03 | ,00 | 13.333,63 |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' | | | | | | | | | | | |
| 129 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' | 3.754.279,55 | 3.713.809,23 | 39.781,74 | 3.753.590,97 | 688,58 | 385.564,04 | 381.479,57 | 419,20 | 381.898,77 | 3.665,27 | 40.200,94 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 3.754.279,55 | 3.713.809,23 | 39.781,74 | 3.753.590,97 | 688,58 | 385.564,04 | 381.479,57 | 419,20 | 381.898,77 | 3.665,27 | 40.200,94 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | *FUNZIONAMENTO* | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'UNITA' ORGANIZZATIVA GESTIONE TECNICA E PATRIMONIO IMMOBILIARE | | | | | | | | | | | |
| 137 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'UNITA' ORGANIZZATIVA GESTIONE TECNICA E PATRIMONIO IMMOBILIARE | 1.450.000,00 | 743.376,63 | 692.417,18 | 1.435.793,81 | 14.206,19 | 836.340,38 | 730.631,86 | 87.896,08 | 818.527,94 | 17.812,44 | 780.313,26 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 1.450.000,00 | 743.376,63 | 692.417,18 | 1.435.793,81 | 14.206,19 | 836.340,38 | 730.631,86 | 87.896,08 | 818.527,94 | 17.812,44 | 780.313,26 |
| | CAPITOLO 010 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PUBBLICITA', PER BANDI DI GARA | | | | | | | | | | | |
| 150 | SPESE PER PUBBLICITA', PER BANDI DI GARA | 25.000,00 | 24.883,24 | ,00 | 24.883,24 | 116,76 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | 25.000,00 | 24.883,24 | ,00 | 24.883,24 | 116,76 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ACQUISTO DI BENI DI CONSUMO E SERVIZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 012 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO, COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E LE INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DI CONSIGLI, COMITATI E COMMISSIONI | | | | | | | | | | | |
| 153 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO, COMPRESI I GETTONI DI PRESENZA E LE INDENNITA' DI MISSIONE AI MEMBRI DI CONSIGLI, COMITATI E COMMISSIONI | 70.816,08 | 2.108,93 | 4.046,63 | 6.155,56 | 64.660,52 | 7.577,00 | 2.796,66 | 120,00 | 2.916,66 | 4.660,34 | 4.166,63 |
| Totale | CAPITOLO 012 | 70.816,08 | 2.108,93 | 4.046,63 | 6.155,56 | 64.660,52 | 7.577,00 | 2.796,66 | 120,00 | 2.916,66 | 4.660,34 | 4.166,63 |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER NOLEGGIO ED ESERCIZIO DELLE AUTOVETTURE | | | | | | | | | | | |
| 165 | SPESE PER NOLEGGIO ED ESERCIZIO DELLE AUTOVETTURE | 19.470,74 | 14.548,28 | 4.922,30 | 19.470,58 | ,16 | 768,38 | 768,38 | ,00 | 768,38 | ,00 | 4.922,30 |
| Totale | CAPITOLO 016 | 19.470,74 | 14.548,28 | 4.922,30 | 19.470,58 | ,16 | 768,38 | 768,38 | ,00 | 768,38 | ,00 | 4.922,30 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 5.662.066,37 | 4.707.191,52 | 822.191,89 | 5.529.383,41 | 132.682,96 | 1.295.426,91 | 1.174.978,04 | 88.435,28 | 1.263.413,32 | 32.013,59 | 910.627,17 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | DIFFUSIONE SCIENTIFICA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA BIBLIOTECA: ACQUISTO E RILEGATURA DI LIBRI E RIVISTE, SPESE PER PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE | | | | | | | | | | | |
| 125 | SPESE PER LA BIBLIOTECA: ACQUISTO E RILEGATURA DI LIBRI E RIVISTE, SPESE PER PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE | 938.400,00 | 873.765,50 | 34.211,67 | 907.977,17 | 30.422,83 | 85.884,58 | 83.643,63 | 840,18 | 84.483,81 | 1.400,77 | 35.051,85 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 938.400,00 | 873.765,50 | 34.211,67 | 907.977,17 | 30.422,83 | 85.884,58 | 83.643,63 | 840,18 | 84.483,81 | 1.400,77 | 35.051,85 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER BREVETTI E MARCHI | | | | | | | | | | | |
| 133 | SPESE PER BREVETTI E MARCHI | 204.700,00 | 130.106,52 | 55.248,54 | 185.355,06 | 19.344,94 | 4.737,93 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.737,93 | 55.248,54 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 204.700,00 | 130.106,52 | 55.248,54 | 185.355,06 | 19.344,94 | 4.737,93 | ,00 | ,00 | ,00 | 4.737,93 | 55.248,54 |
| Totale | CATEGORIA 06 | 1.143.100,00 | 1.003.872,02 | 89.460,21 | 1.093.332,23 | 49.767,77 | 90.622,51 | 83.643,63 | 840,18 | 84.483,81 | 6.138,70 | 90.300,39 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 07 | | | | | | | | | | | |
| | DOCUMENTAZIONE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE EDITORIALI DI DOCUMENTAZIONE E DI PUBBLICITA', STAMPE, RIPRODUZIONI, PUBBLICAZIONI, OPUSCOLI, ESTRATTI, TRADUZIONI E REVISIONI TESTI LINGUA STRANIERA | | | | | | | | | | | |
| 126 | SPESE EDITORIALI DI DOCUMENTAZIONE E DI PUBBLICITA', STAMPE, RIPRODUZIONI, PUBBLICAZIONI, OPUSCOLI, ESTRATTI, TRADUZIONI E REVISIONI TESTI LINGUA STRANIERA | 100.000,00 | 75.823,22 | 21.491,58 | 97.314,80 | 2.685,20 | 28.897,69 | 28.812,13 | 85,56 | 28.897,69 | ,00 | 21.577,14 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 100.000,00 | 75.823,22 | 21.491,58 | 97.314,80 | 2.685,20 | 28.897,69 | 28.812,13 | 85,56 | 28.897,69 | ,00 | 21.577,14 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER TRASMISSIONE DATI | | | | | | | | | | | |
| 135 | SPESE PER TRASMISSIONE DATI | 89.460,00 | 44.461,86 | 34.282,94 | 78.744,80 | 10.715,20 | 39.732,22 | 32.285,33 | ,00 | 32.285,33 | 7.446,89 | 34.282,94 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 89.460,00 | 44.461,86 | 34.282,94 | 78.744,80 | 10.715,20 | 39.732,22 | 32.285,33 | ,00 | 32.285,33 | 7.446,89 | 34.282,94 |
| Totale | CATEGORIA 07 | 189.460,00 | 120.285,08 | 55.774,52 | 176.059,60 | 13.400,40 | 68.629,91 | 61.097,46 | 85,56 | 61.183,02 | 7.446,89 | 55.860,08 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 08 | | | | | | | | | | | |
| | CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI, SANGUE E SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | | | | | | | | | | | |
| 141 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI E DELLA CONSULTA TECNICA PERMANENTE PER I TRAPIANTI | 2.535.824,57 | 1.887.066,22 | 499.583,51 | 2.386.649,73 | 149.174,84 | 1.186.087,83 | 753.430,95 | 331.348,65 | 1.084.779,60 | 101.308,23 | 830.932,16 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 2.535.824,57 | 1.887.066,22 | 499.583,51 | 2.386.649,73 | 149.174,84 | 1.186.087,83 | 753.430,95 | 331.348,65 | 1.084.779,60 | 101.308,23 | 830.932,16 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE | | | | | | | | | | | |
| 143 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE | 3.423.839,72 | 2.043.965,64 | 878.558,48 | 2.922.524,12 | 501.315,60 | 1.105.349,73 | 651.533,10 | 278.809,15 | 930.342,25 | 175.007,48 | 1.157.367,63 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 3.423.839,72 | 2.043.965,64 | 878.558,48 | 2.922.524,12 | 501.315,60 | 1.105.349,73 | 651.533,10 | 278.809,15 | 930.342,25 | 175.007,48 | 1.157.367,63 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 08 | | | | | | | | | | | |
| | CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI, SANGUE E SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE | | | | | | | | | | | |
| 130 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DEL CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE | 1.694.345,27 | 482.938,09 | 81.366,83 | 564.304,92 | 1.130.040,35 | 84.803,19 | 79.809,18 | ,00 | 79.809,18 | 4.994,01 | 81.366,83 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 1.694.345,27 | 482.938,09 | 81.366,83 | 564.304,92 | 1.130.040,35 | 84.803,19 | 79.809,18 | ,00 | 79.809,18 | 4.994,01 | 81.366,83 |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | CNT - SPESE PER L'ATTUAZIONE DI QUANTO PREVISTO L 166/2009 | | | | | | | | | | | |
| 142 | CNT - SPESE PER L'ATTUAZIONE DI QUANTO PREVISTO L 166/2009 | 4.682.377,56 | 1.897.500,31 | 767.667,80 | 2.665.168,11 | 2.017.209,45 | 216.281,25 | 143.025,90 | 73.000,00 | 216.025,90 | 255,35 | 840.667,80 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 4.682.377,56 | 1.897.500,31 | 767.667,80 | 2.665.168,11 | 2.017.209,45 | 216.281,25 | 143.025,90 | 73.000,00 | 216.025,90 | 255,35 | 840.667,80 |
| Totale | CATEGORIA 08 | 12.336.387,12 | 6.311.470,26 | 2.227.176,62 | 8.538.646,88 | 3.797.740,24 | 2.592.522,00 | 1.627.799,13 | 683.157,80 | 2.310.956,93 | 281.565,07 | 2.910.334,42 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 09 | | | | | | | | | | | | |
| | RICONOSCIMENTO AI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | | | | | | | | | | | | |
| 156 | SPESE PER IL FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO RESPONSABILE DELLA VALUTAZIONE E DEL RICONOSCIMENTO DEI LABORATORI PREPOSTI AL CONTROLLO UFFICIALE DEI PRODOTTI ALIMENTARI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.249,00 | 798,60 | 1.711,20 | 2.509,80 | 739,20 | 1.711,20 |
| Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.249,00 | 798,60 | 1.711,20 | 2.509,80 | 739,20 | 1.711,20 |
| Totale | CATEGORIA 09 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 3.249,00 | 798,60 | 1.711,20 | 2.509,80 | 739,20 | 1.711,20 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 10 | | | | | | | | | | | |
| | EDUCAZIONE SANITARIA E FORMAZIONE PROFESSIONALE NON DIPENDENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CORSI DI FORMAZIONE E DI AGGIORNAMENTO PER IL PERSONALE DELL'AREA DI SANITA' PUBBLICA | | | | | | | | | | | |
| 140 | SPESE PER L'ORGANIZZAZIONE DI CORSI DI FORMAZIONE E DI AGGIORNAMENTO PER IL PERSONALE DELL'AREA DI SANITA' PUBBLICA | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CATEGORIA 10 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | |
| | FUNZIONAMENTO | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 11 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER STUDI, INDAGINI E RILEVAZIONI | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL CONTROLLO E L'ASSICURAZIONE DI QUALITA' NONCHE' RICERCA E SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA | | | | | | | | | | | | |
| 115 | SPESE PER IL CONTROLLO E L'ASSICURAZIONE DI QUALITA' NONCHE' RICERCA E SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA | | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 24.132,97 | 18.314,43 | 4.483,72 | 22.798,15 | 1.334,82 | 4.483,72 |
| | Totale | CAPITOLO 001 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 24.132,97 | 18.314,43 | 4.483,72 | 22.798,15 | 1.334,82 | 4.483,72 |
| | Totale | CATEGORIA 11 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 24.132,97 | 18.314,43 | 4.483,72 | 22.798,15 | 1.334,82 | 4.483,72 |
| | Totale | AGGREGATO 01 | 115.440.955,15 | 103.240.585,63 | 6.471.293,17 | 109.711.878,80 | 5.729.076,35 | 7.118.655,64 | 5.881.612,94 | 805.801,31 | 6.687.414,25 | 431.241,39 | 7.277.094,48 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PRESTAZIONI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | | | | | | | | | | | |
| 158 | SPESE PER LA TUTELA DELLA SALUTE NELLE ABITAZIONI E ISTITUZIONE DELL'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI DOMESTICI | 37.256,82 | 31.670,07 | 5.585,93 | 37.256,00 | ,82 | 15.000,00 | 14.699,23 | 300,77 | 15.000,00 | ,00 | 5.886,70 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 37.256,82 | 31.670,07 | 5.585,93 | 37.256,00 | ,82 | 15.000,00 | 14.699,23 | 300,77 | 15.000,00 | ,00 | 5.886,70 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PRESTAZIONI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | | | | | | | | | | | |
| 121 | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME | 277.742,84 | 156.104,04 | 59.147,17 | 215.251,21 | 62.491,63 | 113.413,68 | 22.408,17 | 88.933,21 | 111.341,38 | 2.072,30 | 148.080,38 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 277.742,84 | 156.104,04 | 59.147,17 | 215.251,21 | 62.491,63 | 113.413,68 | 22.408,17 | 88.933,21 | 111.341,38 | 2.072,30 | 148.080,38 |
| Totale | CATEGORIA 01 | 314.999,66 | 187.774,11 | 64.733,10 | 252.507,21 | 62.492,45 | 128.413,68 | 37.107,40 | 89.233,98 | 126.341,38 | 2.072,30 | 153.967,08 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI TRIBUTARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER IRAP | | | | | | | | | | | |
| 103 | SOMME DOVUTE PER IRAP | 6.202.370,59 | 4.931.950,94 | 905.882,09 | 5.837.833,03 | 364.537,56 | 804.135,59 | 792.911,93 | 1.591,47 | 794.503,40 | 9.632,19 | 907.473,56 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 6.202.370,59 | 4.931.950,94 | 905.882,09 | 5.837.833,03 | 364.537,56 | 804.135,59 | 792.911,93 | 1.591,47 | 794.503,40 | 9.632,19 | 907.473,56 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | VERSAMENTI IVA, COMPRESI QUELLI PER ACQUISTO DI BENI NELL'AREA COMUNITARIA | | | | | | | | | | | |
| 155 | VERSAMENTI IVA, COMPRESI QUELLI PER ACQUISTO DI BENI NELL'AREA COMUNITARIA | 500.000,00 | 463.454,72 | 10.368,02 | 473.822,74 | 26.177,26 | 7.231,21 | 7.231,21 | ,00 | 7.231,21 | ,00 | 10.368,02 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 500.000,00 | 463.454,72 | 10.368,02 | 473.822,74 | 26.177,26 | 7.231,21 | 7.231,21 | ,00 | 7.231,21 | ,00 | 10.368,02 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER ICI (EURO) | | | | | | | | | | | |
| 183 | SOMME DOVUTE PER ICI | 50.000,00 | 7.726,00 | ,00 | 7.726,00 | 42.274,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 50.000,00 | 7.726,00 | ,00 | 7.726,00 | 42.274,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO I | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | ONERI TRIBUTARI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SOMME DOVUTE PER IRES | | | | | | | | | | | |
| 186 | SOMME DOVUTE PER IRES | 70.000,00 | 59.012,00 | ,00 | 59.012,00 | 10.988,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 70.000,00 | 59.012,00 | ,00 | 59.012,00 | 10.988,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 6.822.370,59 | 5.462.143,66 | 916.250,11 | 6.378.393,77 | 443.976,82 | 811.366,80 | 800.143,14 | 1.591,47 | 801.734,61 | 9.632,19 | 917.841,58 |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | POSTE CORRETTIVE E COMPENSATIVE DI ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | RESTITUZIONE SOMME INDEBITAMENTE VERSATE IN TESORERIA | | | | | | | | | | | |
| 170 | RESTITUZIONE SOMME INDEBITAMENTE VERSATE IN TESORERIA | 50.000,00 | 49.930,84 | ,00 | 49.930,84 | 69,16 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 50.000,00 | 49.930,84 | ,00 | 49.930,84 | 69,16 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 50.000,00 | 49.930,84 | ,00 | 49.930,84 | 69,16 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | SOMME IMPEGNATE DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER LITI, ARBITRAGGI, RISARCIMENTI ED ACCESSORI | | | | | | | | | | | |
| 180 | SPESE PER LITI, ARBITRAGGI, RISARCIMENTI ED ACCESSORI | 20.000,00 | 20.000,00 | ,00 | 20.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 20.000,00 | 20.000,00 | ,00 | 20.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | RIDUZIONE 10% FONDO ACCESSORIO (L 133/2008) | | | | | | | | | | | |
| 182 | RIDUZIONE 10% FONDO ACCESSORIO (L.133/2008) | 977.407,00 | 977.406,97 | ,00 | 977.406,97 | ,03 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 003 | 977.407,00 | 977.406,97 | ,00 | 977.406,97 | ,03 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | FONDO PER PROGRESSIONI LIVELLI DEL PERSONALE DIPENDENTE | | | | | | | | | | | |
| 188 | FONDO PER PROGRESSIONI LIVELLI DEL PERSONALE DIPENDENTE | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 008 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 1 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CORRENTI | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 02 | | | | | | | | | | | |
| | INTERVENTI DIVERSI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 06 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE NON CLASSIFICABILI IN ALTRE VOCI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 009 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE FINANZIATE CON IL 5 X MILLE | | | | | | | | | | | |
| 189 | SPESE FINANZIATE CON IL 5 X MILLE | 109.763,23 | 67.833,44 | 26.107,07 | 93.940,51 | 15.822,72 | 206.166,52 | 165.660,55 | 40.505,97 | 206.166,52 | ,00 | 66.613,04 |
| | Totale CAPITOLO 009 | 109.763,23 | 67.833,44 | 26.107,07 | 93.940,51 | 15.822,72 | 206.166,52 | 165.660,55 | 40.505,97 | 206.166,52 | ,00 | 66.613,04 |
| | Totale CATEGORIA 06 | 1.107.170,23 | 1.065.240,41 | 26.107,07 | 1.091.347,48 | 15.822,75 | 206.166,52 | 165.660,55 | 40.505,97 | 206.166,52 | ,00 | 66.613,04 |
| | Totale AGGREGATO 02 | 8.294.540,48 | 6.765.089,02 | 1.007.090,28 | 7.772.179,30 | 522.361,18 | 1.145.947,00 | 1.002.911,09 | 131.331,42 | 1.134.242,51 | 11.704,49 | 1.138.421,70 |
| | Totale TITOLO 1 | 123.735.495,63 | 110.005.674,65 | 7.478.383,45 | 117.484.058,10 | 6.251.437,53 | 8.264.602,64 | 6.884.524,03 | 937.132,73 | 7.821.656,76 | 442.945,88 | 8.415.516,18 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 - N. 141) | | | | | | | | | | | |
| 501 | SPESE PER PROGETTO ONCOTECNOLOGICO (L. 20 GIUGNO 2003 - N. 141) | 2.039.617,65 | 259.863,87 | 14.961,05 | 274.824,92 | 1.764.792,73 | 875.103,82 | 705.745,16 | 146.208,40 | 851.953,56 | 23.150,26 | 161.169,45 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 2.039.617,65 | 259.863,87 | 14.961,05 | 274.824,92 | 1.764.792,73 | 875.103,82 | 705.745,16 | 146.208,40 | 851.953,56 | 23.150,26 | 161.169,45 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA FINALIZZATA DLgs 502/92 | | | | | | | | | | | |
| 502 | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA FINALIZZATA DLgs 502/92 | 6.078.211,51 | 1.676.865,75 | 315.249,81 | 1.992.115,56 | 4.086.095,95 | 3.986.728,65 | 1.614.278,84 | 1.437.842,92 | 3.052.121,76 | 934.606,89 | 1.753.092,73 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 6.078.211,51 | 1.676.865,75 | 315.249,81 | 1.992.115,56 | 4.086.095,95 | 3.986.728,65 | 1.614.278,84 | 1.437.842,92 | 3.052.121,76 | 934.606,89 | 1.753.092,73 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART 92 ,COMMA 4, L. 388/00) | | | | | | | | | | | |
| 503 | SPESE PER PROGETTI COFINANZIATI CON IL SETTORE PRIVATO PER LO SVILUPPO DI PROGETTI SPECIFICI DI RICERCA DI INTERESSE PUBBLICO (ART 92 ,COMMA 4, L. 388/00) | 38.446,46 | ,00 | 38.446,46 | 38.446,46 | ,00 | 9.272,85 | ,00 | 2.000,00 | 2.000,00 | 7.272,85 | 40.446,46 |
| | Totale CAPITOLO 003 | 38.446,46 | ,00 | 38.446,46 | 38.446,46 | ,00 | 9.272,85 | ,00 | 2.000,00 | 2.000,00 | 7.272,85 | 40.446,46 |
| | CAPITOLO 005 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE RELATIVE AL BANDO DEL PROGETTO NAZIONALE AIDS | | | | | | | | | | | |
| 506 | SPESE RELATIVE AL BANDO DEL PROGETTO NAZIONALE AIDS | 1.317.123,25 | 607.354,95 | 17.267,69 | 624.622,64 | 692.500,61 | 759.470,94 | 680.640,91 | 24.408,16 | 705.049,07 | 54.421,87 | 41.675,85 |
| | Totale CAPITOLO 005 | 1.317.123,25 | 607.354,95 | 17.267,69 | 624.622,64 | 692.500,61 | 759.470,94 | 680.640,91 | 24.408,16 | 705.049,07 | 54.421,87 | 41.675,85 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 006 | | | | | | | | | | | |
| | SPERIMENTAZIONE VACCINO ANTI-HIV | | | | | | | | | | | |
| 507 | SPERIMENTAZIONE VACCINO ANTI-HIV | 235.128,39 | 69.014,60 | 11.030,29 | 80.044,89 | 155.083,50 | 49.612,21 | 15.212,82 | ,00 | 15.212,82 | 34.399,39 | 11.030,29 |
| Totale | CAPITOLO 006 | 235.128,39 | 69.014,60 | 11.030,29 | 80.044,89 | 155.083,50 | 49.612,21 | 15.212,82 | ,00 | 15.212,82 | 34.399,39 | 11.030,29 |
| | CAPITOLO 007 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | | | | | | | | | | | |
| 508 | SPESE DERIVANTI DA CONTRIBUTI PER LO SVOLGIMENTO DI RICERCHE PARTICOLARI ATTINENTI AI COMPITI ISTITUZIONALI | 35.901.217,51 | 12.296.969,87 | 2.084.146,11 | 14.381.115,98 | 21.520.101,53 | 20.999.316,13 | 7.043.410,04 | 7.084.792,15 | 14.128.202,19 | 6.871.113,94 | 9.168.938,26 |
| Totale | CAPITOLO 007 | 35.901.217,51 | 12.296.969,87 | 2.084.146,11 | 14.381.115,98 | 21.520.101,53 | 20.999.316,13 | 7.043.410,04 | 7.084.792,15 | 14.128.202,19 | 6.871.113,94 | 9.168.938,26 |
| | CAPITOLO 008 | | | | | | | | | | | |
| | ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA ITALIA-USA | | | | | | | | | | | |
| 512 | ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA ITALIA-USA | 690.757,70 | 372.554,27 | 10.879,80 | 383.434,07 | 307.323,63 | 763.130,59 | 621.537,78 | 32.225,76 | 653.763,54 | 109.367,05 | 43.105,56 |
| Totale | CAPITOLO 008 | 690.757,70 | 372.554,27 | 10.879,80 | 383.434,07 | 307.323,63 | 763.130,59 | 621.537,78 | 32.225,76 | 653.763,54 | 109.367,05 | 43.105,56 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 009 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | | | | | | | | | | | |
| 513 | SPESE PER L'ATTUAZIONE DI PROGRAMMI E DI INTERVENTI MIRATI PER LA LOTTA E LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE | 51 122,01 | ,00 | 32.000,00 | 32.000,00 | 19 122,01 | 102.273,39 | 30.402,81 | 7.008,40 | 37.411,21 | 64.862,18 | 39.008,40 |
| Totale | CAPITOLO 009 | 51 122,01 | ,00 | 32.000,00 | 32.000,00 | 19 122,01 | 102.273,39 | 30.402,81 | 7.008,40 | 37.411,21 | 64.862,18 | 39.008,40 |
| | CAPITOLO 010 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE RELATIVE AL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCHE SPERIMENTALI E CLINICHE SULLE CELLULE STAMINALI UMANE POST-NATALI | | | | | | | | | | | |
| 515 | SPESE RELATIVE AL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCHE SPERIMENTALI E CLINICHE SULLE CELLULE STAMINALI UMANE POST-NATALI | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 010 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 013 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DALL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE CON IL MIN. DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | | | | | | | | | | | |
| 521 | SPESE DERIVANTI DALL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE CON IL MIN DELLA SALUTE PER LO SVOLGIMENTO DI SPECIFICHE ATTIVITA' | 14.523.518,61 | 4.974.143,48 | 1.523.961,12 | 6.498.104,60 | 8.025.414,01 | 11.383.676,76 | 3.973.267,52 | 4.643.612,27 | 8.616.879,79 | 2.766.796,97 | 6.167.573,39 |
| Totale | CAPITOLO 013 | 14.523.518,61 | 4.974.143,48 | 1.523.961,12 | 6.498.104,60 | 8.025.414,01 | 11.383.676,76 | 3.973.267,52 | 4.643.612,27 | 8.616.879,79 | 2.766.796,97 | 6.167.573,39 |
| | CAPITOLO 014 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12) | | | | | | | | | | | |
| 523 | SPESE A FRONTE DEL CONTRATTO PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO COMMISSIONATO DALLA C.E. (CONTR. N. 17299.2000.12). | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 |
| Totale | CAPITOLO 014 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 | 27.700,08 | ,00 | 27.700,08 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 015 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA CORRENTE FINANZIATA CON L'1% FSN E PER RICERCA INTRAMURARIA | | | | | | | | | | | |
| 524 | SPESE PER L'ATTIVITA' DI RICERCA CORRENTE FINANZIATA CON L'1% FSN E PER RICERCA INTRAMURARIA | 8.708.571,80 | 5.529.753,45 | 987.563,35 | 6.517.316,80 | 2.191.255,00 | 4.272.258,18 | 3.414.996,20 | 450.357,21 | 3.865.353,41 | 406.904,77 | 1.437.920,56 |
| | Totale CAPITOLO 015 | 8.708.571,80 | 5.529.753,45 | 987.563,35 | 6.517.316,80 | 2.191.255,00 | 4.272.258,18 | 3.414.996,20 | 450.357,21 | 3.865.353,41 | 406.904,77 | 1.437.920,56 |
| | CAPITOLO 016 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO MALATTIE RARE - PROGETTO ITALIA -USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 526 | SPESE PER IL PROGETTO MALATTIE RARE - PROGETTO ITALIA -USA DEL 4 APRILE 2003 | 863.615,70 | 481.792,57 | 53.244,40 | 535.036,97 | 328.578,73 | 32.554,92 | 12.251,98 | 1.594,26 | 13.846,24 | 18.708,68 | 54.838,66 |
| | Totale CAPITOLO 016 | 863.615,70 | 481.792,57 | 53.244,40 | 535.036,97 | 328.578,73 | 32.554,92 | 12.251,98 | 1.594,26 | 13.846,24 | 18.708,68 | 54.838,66 |
| | CAPITOLO 017 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO ONCOLOGIA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 527 | SPESE PER IL PROGETTO ONCOLOGIA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | 558.013,47 | 110.000,00 | 68.996,19 | 178.996,19 | 379.017,28 | 251.215,53 | 185.098,01 | ,00 | 185.098,01 | 66.117,52 | 68.996,19 |
| | Totale CAPITOLO 017 | 558.013,47 | 110.000,00 | 68.996,19 | 178.996,19 | 379.017,28 | 251.215,53 | 185.098,01 | ,00 | 185.098,01 | 66.117,52 | 68.996,19 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE: PAGATE | SOMME IMPEGNATE: DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 018 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTO MALATTIE INFETTIVE DI GRANDE RILIEVO SOCIALE E DI POSSIBILE UTILIZZO COME ARMI NON CONVENZIONALI - PROBLEMI DI SALUTE PUBBLICA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | | | | | | | | | | | |
| 528 | SPESE PER PROGETTO MALATTIE INFETTIVE DI GRANDE RILIEVO SOCIALE E DI POSSIBILE UTILIZZO COME ARMI NON CONVENZIONALI - PROBLEMI DI SALUTE PUBBLICA - PROGETTI ITALIA - USA DEL 4 APRILE 2003 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 22.711,40 | ,00 | 22.284,54 | 22.284,54 | 426,86 | 22.284,54 |
| Totale | CAPITOLO 018 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 22.711,40 | ,00 | 22.284,54 | 22.284,54 | 426,86 | 22.284,54 |
| | CAPITOLO 019 | | | | | | | | | | | |
| | PROGETTI DI RICERCA SULL'AIDS - COMMISSIONE NAZIONALE AIDS | | | | | | | | | | | |
| 529 | PROGETTI DI RICERCA SULL'AIDS - COMMISSIONE NAZIONALE AIDS | 24.326,48 | ,00 | 24.326,48 | 24.326,48 | ,00 | 5.869,34 | ,00 | 5.839,46 | 5.839,46 | 29,88 | 30.165,94 |
| Totale | CAPITOLO 019 | 24.326,48 | ,00 | 24.326,48 | 24.326,48 | ,00 | 5.869,34 | ,00 | 5.839,46 | 5.839,46 | 29,88 | 30.165,94 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | *CAPITOLO 020* | | | | | | | | | | | |
| | PROGETTI DI RICERCA SU NEOPLASIE, PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, MALATTIE RESPIRATORIE, SALUTE DELLA DONNA, NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, MALATTIE INFETTIVE, TABAGISMO - *LETTERA D'INTENTI* DEL 28 LUGLIO 2003 TRA I.S.S. E N.I.H - COOPERAZIONE TRA ISTITU | | | | | | | | | | | |
| 530 | PROGETTI DI RICERCA SU NEOPLASIE, PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, MALATTIE RESPIRATORIE, SALUTE DELLA DONNA, NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, MALATTIE INFETTIVE, TABAGISMO - LETTERA D'INTENTI DEL 28 LUGLIO 2003 TRA I.S.S. E N.I.H. - COOPERAZIONE TRA ISTITU | 56.361,25 | ,00 | ,00 | ,00 | 56.361,25 | 66.764,12 | 23.732,11 | 13.873,84 | 37.605,95 | 29.158,17 | 13.873,84 |
| | Totale CAPITOLO 020 | 56.361,25 | ,00 | ,00 | ,00 | 56.361,25 | 66.764,12 | 23.732,11 | 13.873,84 | 37.605,95 | 29.158,17 | 13.873,84 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 021 | | | | | | | | | | | |
| | PROGETTI DI RICERCA SCIENTIFICA CELLULE STAMINALI - COOPERAZIONE FRA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E NATIONAL ISTITUTE HEALTH | | | | | | | | | | | |
| 531 | PROGETTI DI RICERCA SCIENTIFICA CELLULE STAMINALI - COOPERAZIONE FRA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E NATIONAL ISTITUTE HEALTH | 599.700,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 599.700,00 | 154.027,53 | 104.369,71 | 20.598,00 | 124.967,71 | 29.059,82 | 20.598,00 |
| Totale | CAPITOLO 021 | 599.700,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 599.700,00 | 154.027,53 | 104.369,71 | 20.598,00 | 124.967,71 | 29.059,82 | 20.598,00 |
| | CAPITOLO 022 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L.289 DEL 27.12.2002 | | | | | | | | | | | |
| 533 | SPESE PER PROGETTI DI CUI ALL'ART. 56 L.289 DEL 27.12.2002 | 221.154,89 | 14.700,00 | ,00 | 14.700,00 | 206.454,89 | 79.222,56 | ,00 | 20.593,75 | 20.593,75 | 58.628,81 | 20.593,75 |
| Totale | CAPITOLO 022 | 221.154,89 | 14.700,00 | ,00 | 14.700,00 | 206.454,89 | 79.222,56 | ,00 | 20.593,75 | 20.593,75 | 58.628,81 | 20.593,75 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita`

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI IN RICERCA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 023 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER PROGETTI VOLONTARIATO FONDI DI CUI ALL'ART. 56 L. 289 DEL 27.12.2002 | | | | | | | | | | | |
| 534 | SPESE PER PROGETTI VOLONTARIATO FONDI DI CUI ALL'ART 56 L. 289 DEL 27.12.2002 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 023 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 024 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | | | | | | | | | | | |
| 535 | SPESE PER IL PROGETTO ALLEANZA CONTRO IL CANCRO | 938.607,41 | ,00 | ,00 | ,00 | 938.607,41 | 1.953.062,19 | 261.094,28 | 1.691.967,91 | 1.953.062,19 | ,00 | 1.691.967,91 |
| Totale | CAPITOLO 024 | 938.607,41 | ,00 | ,00 | ,00 | 938.607,41 | 1.953.062,19 | 261.094,28 | 1.691.967,91 | 1.953.062,19 | ,00 | 1.691.967,91 |
| | CAPITOLO 026 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA CREUTZFELDT-JAKOB | | | | | | | | | | | |
| 541 | SPESE PER IL REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA CREUTZFELDT-JAKOB | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 026 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE: PAGATE | SOMME IMPEGNATE: DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: PAGATI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: RIMASTI DA PAGARE | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: TOTALE | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 03 | | | | | | | | | | | |
| | ACQUISTI IMMOBILI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L.67/88 -D.M. 22/12/2000 SPESE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE SPESE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | | | | | | | | | | | |
| 509 | FINANZIAMENTO EX ART. 20,L 67/88 -D M 22/12/2000 SPESE PER L'ACQUISIZIONE DI VIA GIANO DELLA BELLA COMPRESE RELATIVE SPESE PER RIADATTAMENTI, RISTRUTTURAZIONI E MANUTENZIONE | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | Totale CATEGORIA 03 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | 50.037,19 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | | |
| | ACQUISTI DI IMMOBILIZZAZIONI TECNICHE E SCIENTIFICHE | | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | | | | | | | | | | | | |
| 544 | SPESE PER ACQUISTO DI APPARECCHIATURE/STRUMENTAZIONI NECESSARIE AL FINE DI OTTENERE L'ACCREDITAMENTO PER METODI INDISPENSABILI AI FINI DELLO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' OBBLIGATORIE | 2.365.141,75 | 242.254,53 | 1.000.080,75 | 1.242.335,28 | 1.122.806,47 | 741.787,94 | 738.643,85 | ,06 | 738.643,91 | 3.144,03 | 1.000.080,81 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 2.365.141,75 | 242.254,53 | 1.000.080,75 | 1.242.335,28 | 1.122.806,47 | 741.787,94 | 738.643,85 | ,06 | 738.643,91 | 3.144,03 | 1.000.080,81 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 2.365.141,75 | 242.254,53 | 1.000.080,75 | 1.242.335,28 | 1.122.806,47 | 741.787,94 | 738.643,85 | ,06 | 738.643,91 | 3.144,03 | 1.000.080,81 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | RIPRISTINI, TRASFORMAZIONI E MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88. SOMME A CARICO DELLO STATO | | | | | | | | | | | |
| 511 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88. SOMME A CARICO DELLO STATO | 7.242.753,68 | 621.552,12 | 2.114.312,00 | 2.735.864,12 | 4.506.889,56 | 260.932,33 | 219.384,53 | 41.547,80 | 260.932,33 | ,00 | 2.155.859,80 |
| | Totale CAPITOLO 002 | 7.242.753,68 | 621.552,12 | 2.114.312,00 | 2.735.864,12 | 4.506.889,56 | 260.932,33 | 219.384,53 | 41.547,80 | 260.932,33 | ,00 | 2.155.859,80 |
| | CAPITOLO 003 | | | | | | | | | | | |
| | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88. SOMME (5%) A CARICO DELL'ENTE | | | | | | | | | | | |
| 510 | FINANZIAMENTO PER INTERVENTI EX ART. 20, L. 67/88. SOMME (5%) A CARICO DELL'ENTE | 173.975,57 | 975,00 | 173.000,57 | 173.975,57 | ,00 | 123.339,44 | 46.473,29 | 67.251,60 | 113.724,89 | 9.614,55 | 240.252,17 |
| | Totale CAPITOLO 003 | 173.975,57 | 975,00 | 173.000,57 | 173.975,57 | ,00 | 123.339,44 | 46.473,29 | 67.251,60 | 113.724,89 | 9.614,55 | 240.252,17 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N. | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 2 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE IN CONTO CAPITALE | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | INVESTIMENTI | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | RIPRISTINI, TRASFORMAZIONI E MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 004 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | | | | | | | | | | | |
| 545 | SPESE DERIVANTI DALLA SOTTOSCRIZIONE DI MUTUO CON LA CASSA DEPOSITI E PRESTITI PER IL FINANZIAMENTO DI SPECIFICI INTERVENTI DI MANUTENZIONE STRAORDINARIA | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 004 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | 2.252.174,50 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 9.668.903,75 | 622.527,12 | 2.287.312,57 | 2.909.839,69 | 6.759.064,06 | 384.271,77 | 265.857,82 | 108.799,40 | 374.657,22 | 9.614,55 | 2.396.111,97 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 85.440.148,60 | 27.545.952,00 | 8.686.730,82 | 36.232.682,82 | 49.207.465,78 | 47.239.573,96 | 19.973.200,05 | 15.775.762,45 | 35.748.962,50 | 11.490.611,46 | 24.462.493,27 |
| Totale | TITOLO 2 | 85.440.148,60 | 27.545.952,00 | 8.686.730,82 | 36.232.682,82 | 49.207.465,78 | 47.239.573,96 | 19.973.200,05 | 15.775.762,45 | 35.748.962,50 | 11.490.611,46 | 24.462.493,27 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA: PREVISIONI DEFINITIVE | SOMME IMPEGNATE: PAGATE | SOMME IMPEGNATE: DA PAGARE | SOMME IMPEGNATE: TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI: RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 01 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE ERARIALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | IRPEF | | | | | | | | | | | |
| 518 | IRPEF | 22.700.000,00 | 16.843.099,36 | 3.422.127,15 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | 3.046.944,39 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.422.127,15 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 22.700.000,00 | 16.843.099,36 | 3.422.127,15 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | 3.046.944,39 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.422.127,15 |
| | Totale CATEGORIA 01 | 22.700.000,00 | 16.843.099,36 | 3.422.127,15 | 20.265.226,51 | 2.434.773,49 | 3.046.944,39 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.046.944,39 | ,00 | 3.422.127,15 |
| | CATEGORIA 02 | | | | | | | | | | | |
| | RITENUTE PREVIDENZIALI E ASSISTENZIALI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE PER RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI | | | | | | | | | | | |
| 519 | SPESE PER RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI | 11.200.000,00 | 7.490.493,30 | 1.293.641,35 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | 1.163.694,49 | 1.163.694,29 | ,20 | 1.163.694,49 | ,00 | 1.293.641,55 |
| | Totale CAPITOLO 001 | 11.200.000,00 | 7.490.493,30 | 1.293.641,35 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | 1.163.694,49 | 1.163.694,29 | ,20 | 1.163.694,49 | ,00 | 1.293.641,55 |
| | Totale CATEGORIA 02 | 11.200.000,00 | 7.490.493,30 | 1.293.641,35 | 8.784.134,65 | 2.415.865,35 | 1.163.694,49 | 1.163.694,29 | ,20 | 1.163.694,49 | ,00 | 1.293.641,55 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CAPITOLO | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI | | | | | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SOMME IMPEGNATE | | | | | | | | | |
| CODICE N. | DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | |
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 04 | | | | | | | | | | | |
| | TRATTENUTE PER CONTO TERZI | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP- E CONTRIBUTI SINDACALI ETC ) | | | | | | | | | | | |
| 525 | SPESE CONTO TERZI (PRESTAZIONI CREDITIZIE - INPDAP - E CONTRIBUTI SINDACALI ETC ) | 1.600.000,00 | 1 078 866,49 | 107 897,30 | 1.186.763,79 | 413 236,21 | 123 077,18 | 121.455,05 | 1 622,13 | 123 077,18 | ,00 | 109.519,43 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.600.000,00 | 1 078 866,49 | 107.897,30 | 1 186 763,79 | 413 236,21 | 123.077,18 | 121.455,05 | 1.622,13 | 123.077,18 | ,00 | 109.519,43 |
| Totale | CATEGORIA 04 | 1 600.000,00 | 1.078.866,49 | 107.897,30 | 1 186.763,79 | 413.236,21 | 123.077,18 | 121.455,05 | 1 622,13 | 123 077,18 | ,00 | 109.519,43 |

# Rendiconto Finanziario - Spese - Esercizio 2014

Tutte le U.O.

I.S.S.

Istituto Superiore Sanita'

| CODICE N | CAPITOLO DENOMINAZIONE | PREVISIONI DEFINITIVE | GESTIONE DI COMPETENZA SOMME IMPEGNATE PAGATE | DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE RISPETTO ALLE PREVISIONI | GESTIONE DEI RESIDUI PASSIVI RESIDUI ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO | PAGATI | RIMASTI DA PAGARE | TOTALE | DIFFERENZE | TOTALE residui passivi al termine esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TITOLO 4 | | | | | | | | | | | |
| | PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | AGGREGATO 01 | | | | | | | | | | | |
| | SPESE AVENTI NATURA DI PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CATEGORIA 05 | | | | | | | | | | | |
| | ALTRE PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | |
| | CAPITOLO 001 | | | | | | | | | | | |
| | FONDO DI ANTICIPAZIONE DEL CASSIERE | | | | | | | | | | | |
| 520 | FONDO DI ANTICIPAZIONE DEL CASSIERE | 1.200.000,00 | 355.000,00 | ,00 | 355.000,00 | 845.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 001 | 1.200.000,00 | 355.000,00 | ,00 | 355.000,00 | 845.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| | CAPITOLO 002 | | | | | | | | | | | |
| | REGOLARIZZAZIONE PAGAMENTI IGEPA-BDM | | | | | | | | | | | |
| 522 | REGOLARIZZAZIONE PAGAMENTI IGEPA-BDM | 120.000.000,00 | 87.600.000,00 | ,00 | 87.600.000,00 | 32.400.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CAPITOLO 002 | 120.000.000,00 | 87.600.000,00 | ,00 | 87.600.000,00 | 32.400.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | CATEGORIA 05 | 121.200.000,00 | 87.955.000,00 | ,00 | 87.955.000,00 | 33.245.000,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Totale | AGGREGATO 01 | 156.700.000,00 | 113.367.459,15 | 4.823.665,80 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | 4.333.716,06 | 4.332.093,73 | 1.622,33 | 4.333.716,06 | ,00 | 4.825.288,13 |
| Totale | TITOLO 4 | 156.700.000,00 | 113.367.459,15 | 4.823.665,80 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | 4.333.716,06 | 4.332.093,73 | 1.622,33 | 4.333.716,06 | ,00 | 4.825.288,13 |
| | RIEPILOGO DEI TITOLI | | | | | | | | | | | |
| | TITOLO 1 | 123.735.495,63 | 110.005.674,65 | 7.478.383,45 | 117.484.058,10 | 6.251.437,53 | 8.264.602,64 | 6.884.524,03 | 937.132,73 | 7.821.656,76 | 442.945,88 | 8.415.516,18 |
| | TITOLO 2 | 85.440.148,60 | 27.545.952,00 | 8.686.730,82 | 36.232.682,82 | 49.207.465,78 | 47.239.573,96 | 19.973.200,05 | 15.775.762,45 | 35.748.962,50 | 11.490.611,46 | 24.462.493,27 |
| | TITOLO 4 | 156.700.000,00 | 113.367.459,15 | 4.823.665,80 | 118.191.124,95 | 38.508.875,05 | 4.333.716,06 | 4.332.093,73 | 1.622,33 | 4.333.716,06 | ,00 | 4.825.288,13 |
| | TOTALE GENERALE DELLA SPESA | 365.875.644,23 | 250.919.085,80 | 20.988.780,07 | 271.907.865,87 | 93.967.778,36 | 59.837.892,66 | 31.189.817,81 | 16.714.517,51 | 47.904.335,32 | 11.933.557,34 | 37.703.297,58 |

ANNO FINANZIARIO 2014 - CONSUNTIVO DECISIONALE ENTRATE

| DENOMINAZIONE | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Previsioni iniziali | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme Accertate | Riscosso | Da Riscuotere | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenze | Riscossi | Da riscuotere | Totale Residui Attivi al termine dell'esercizio |
| *Avanzo di amministrazione utilizzato* | 19.135.443 | 13.481.009 | 32.616.453 | | | | -32.616.453 | | | | | |
| CENTRO DI RESPONSABILITA' AMM/VA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' | | | | | | | | | | | | |
| TITOLO I - ENTRATE CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| ENTRATE CONTRIBUTIVE | | | | | | | | | | | | |
| ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI CORRENTI | | | | | | | | | | | | |
| TRASFERIMENTI DA PARTE DELLO STATO | 105.636.682 | | | | | | | | | | | |
| Somme versate dal Min Salute per funzionamento e spese di natura obbligatoria | 99.406.018 | -1.738.035 | 97.667.983 | 97.667.983 | 97.667.983 | - | 0 | - | - | - | | |
| Entrate per il funzionamento CNT | 3.803.179 | 0 | 3.803.179 | 3.974.021 | 1.945.904 | 2.028.117 | +170.843 | 2.007.251 | - | 2.007.251 | - | 2.028.117 |
| Entrate per il funzionamento CNS | 1.765.093 | 0 | 1.765.093 | 1.767.695 | 1.767.695 | - | +2.601 | 4.300 | - | 4.300 | - | - |
| Entrate per il funzionamento CSC | 509.801 | -46.433 | 463.368 | 463.368 | 463.368 | - | 0 | - | - | - | - | - |
| Entrate per il Registro Nazionale procreaz. Medicalmente assistita | 152.591 | 0 | 152.591 | 152.591 | 152.591 | - | 0 | 6.253 | - | 6.253 | - | - |
| ENTRATE DERIVANTI DA PRESTAZIONI DI SERVIZI | 3.041.000 | 0 | 3.041.000 | 3.445.213 | 3.044.791 | 400.421 | +404.213 | 323.103 | - | 190.688 | 132.416 | 532.837 |
| ALTRE ENTRATE | 3.510.000 | 0 | 3.510.000 | 3.316.488 | 2.822.123 | 494.365 | -193.512 | 2.706.992 | 226.329 | 866.856 | 1.613.808 | 2.108.173 |
| **TOTALE TITOLO I - ENTRATE CORRENTI** | **112.187.682** | **-1.784.468** | **110.403.214** | **110.787.359** | **107.864.456** | **2.922.903** | **+384.145** | **5.047.900** | **226.329** | **3.075.347** | **1.746.224** | **4.669.127** |
| **TITOLO II - ENTRATE CONTO CAPITALE** | | | | | | | | | | | | |
| **ENTRATE DERIVANTI DA TRASFERIMENTI IN CONTO CAPITALE** | | | | | | | | | | | | |
| **TRASFERIMENTI DALLO STATO ED ALTRI ENTI** | | | | | | | | | | | | |
| Ricerca | 55.611.012 | | 55.611.012 | 49.820.782 | 35.279.273 | 14.541.509 | - 9.042.405 | 42.244.351 | 7.404.368 | 16.184.063 | 18.655.920 | 33.197.429 |
| *Finanziamenti per interventi ex art. 20 L. 67/88* | 7.292.791 | - | 7.292.791 | 2.735.864 | 114.055 | 2.621.809 | - 4.556.927 | 452.264 | | 409.409 | 42.856 | 2.664.665 |
| Entrate per acquisto di apparecchiature/strumentazioni | 1.000.000 | - | 1.000.000 | - | - | - | - | 2.797.532 | 3.725 | 497.050 | 2.296.757 | 2.296.757 |
| Accensione mutuo per spese di investimento | 2.252.175 | - | 2.252.175 | - | - | - | - | | | | | |
| **TOTALE TITOLO II - ENTRATE CONTO CAPITALE** | **66.155.978** | **-** | **66.155.978** | **52.556.646** | **35.393.328** | **17.163.318** | **-13.599.331** | **45.494.148** | **7.408.093** | **17.090.521** | **20.995.533** | **38.158.851** |
| TITOLO IV- PARTITE DI GIRO | | | | | | | | | | | | |
| RITENUTE ERARIALI | 22.700.000 | - | 22.700.000 | 20.265.227 | 20.265.227 | - | -2.434.773 | - | - | - | - | - |
| RITENUTE PREVIDENZIALI ED ASSISTENZIALI A CARICO DEL LAVORATORE | 11.200.000 | - | 11.200.000 | 8.784.135 | 8.784.135 | - | -2.415.865 | - | - | - | - | - |
| RITENUTE DIVERSE | 1.600.000 | - | 1.600.000 | 1.186.764 | 1.186.764 | - | -413.236 | - | - | - | - | - |
| ALTRE PARTITE DI GIRO | 121.200.000 | - | 121.200.000 | 87.955.000 | 87.955.000 | - | -33.245.000 | - | - | - | - | - |
| **TOTALE TITOLO IV ENTRATE PARTITE DI GIRO** | **156.700.000** | **-** | **156.700.000** | **118.191.125** | **118.191.125** | **-** | **-38.508.875** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| **TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE** | **354.179.103** | **11.696.541** | **365.875.644** | **281.535.130** | **261.448.909** | **20.086.221** | **-84.340.514** | **50.542.047** | **7.634.422** | **20.165.869** | **22.741.756** | **42.827.978** |

ANNO FINANZIARIO 2014 - CONSUNTIVO DECISIONALE SPESE

| | | | | | RICERCA ED INNOVAZIONE | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI | | | | |
| | Programmi | Gruppi COFOG | C.d.R. | Macroaggregati | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenze | Pagati | Da pagare | Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio |
| Missione 1 | *1.1 Studio delle malattie neurologiche, genetiche, endocrinometaboliche e delle patologie legate ai tumori* | | BCN | Spese di personale | 5.839.694 | - 6.460 | 5.833.234 | 5.250.254 | 5.125.582 | 124.672 | - 582.980 | 192.757 | 4.920 | 187.084 | 758 | 125.425 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 423.328 | 45.631 | 468.959 | 465.958 | 381.965 | 83.993 | - 3.001 | 164.483 | 5.232 | 158.545 | 707 | 84.700 |
| | | | | Investimenti | 4.305.279 | 768.042 | 5.073.321 | 4.051.000 | 3.997.427 | 53.573 | - 1.022.321 | 5.240.832 | 1.285.872 | 2.207.222 | 1.747.738 | 1.801.310 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 43.890 | - 25.877 | 18.013 | 101.915 | 50.552 | 51.363 | 83.901 | 6.962 | | 6.962 | - | 51.363 |
| | | | | ***Totale Programma 1.1*** | **10.612.191** | **781.336** | **11.393.527** | **9.869.127** | **9.555.526** | **313.601** | **- 1.524.400** | **5.605.034** | **1.296.023** | **2.559.813** | **1.749.198** | **2.062.799** |
| | *1.2 Comprensione dei meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Sviluppo di nuove terapie* | | EOMM | Spese di personale | 8.093.611 | - 8.954 | 8.084.658 | 8.025.215 | 7.580.036 | 445.179 | - 59.443 | 267.155 | 6.819 | 259.292 | 1.044 | 446.223 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 586.717 | 63.243 | 649.961 | 642.154 | 529.390 | 112.764 | - 7.807 | 233.191 | 7.417 | 224.772 | 1.002 | 113.767 |
| | | | | Investimenti | 5.718.953 | 1.020.235 | 6.739.187 | 4.561.606 | 4.195.398 | 366.208 | - 2.177.581 | 3.697.251 | 906.999 | 1.556.880 | 1.233.372 | 1.599.580 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 60.830 | - 35.864 | 24.966 | 21.920 | 20.850 | 1.070 | - 3.046 | 4.318 | - | 4.318 | - | 1.070 |
| | | | | ***Totale Programma 1.2*** | **14.460.112** | **1.038.660** | **15.498.772** | **13.250.895** | **12.325.673** | **925.222** | **- 2.247.876** | **4.201.915** | **921.235** | **2.045.261** | **1.235.418** | **2.160.639** |
| | *1.3 Valutazione di qualità, sicurezza, efficacia ed appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili. Ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie che colpiscano l'uomo* | | FARM | Spese di personale | 9.425.472 | - 10.427 | 9.415.044 | 9.401.014 | 8.827.384 | 573.630 | - 14.030 | 311.117 | 7.941 | 301.960 | 1.215 | 574.846 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 683.266 | 73.651 | 756.916 | 734.967 | 616.504 | 118.463 | - 21.949 | 199.878 | 6.357 | 192.662 | 859 | 119.322 |
| | | | | Investimenti | 6.554.306 | 1.169.258 | 7.723.563 | 4.878.418 | 4.432.963 | 445.455 | - 2.845.145 | 2.663.790 | 654.417 | 1.123.319 | 886.055 | 1.331.510 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 70.840 | - 41.766 | 29.074 | 27.541 | 25.584 | 1.957 | - 1.533 | 6.962 | | 6.962 | - | 1.957 |
| | | | | ***Totale Programma 1.3*** | **16.733.883** | **1.190.715** | **17.924.598** | **15.041.940** | **13.902.435** | **1.139.505** | **- 2.882.658** | **3.181.747** | **668.716** | **1.624.901** | **888.129** | **2.027.634** |
| | *1.4 Sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche ed impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici ai fini del miglioramento della salute umana* | | TES | Spese di personale | 5.020.088 | - 5.554 | 5.014.535 | 4.985.524 | 4.701.541 | 283.983 | - 29.011 | 165.704 | 4.230 | 160.827 | 647 | 284.630 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 363.913 | 39.227 | 403.140 | 401.123 | 328.356 | 72.767 | - 2.017 | 114.513 | 3.642 | 110.379 | 492 | 73.260 |
| | | | | Investimenti | 3.791.216 | 676.335 | 4.467.551 | 2.132.223 | 2.049.583 | 82.640 | - 2.335.328 | 3.888.726 | 952.923 | 1.635.709 | 1.300.094 | 1.382.734 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 37.730 | - 22.245 | 15.485 | 13.250 | 13.122 | 128 | - 2.235 | 264 | - | 264 | - | 128 |
| | | | | ***Totale Programma 1.4*** | **9.212.947** | **687.764** | **9.900.711** | **7.532.120** | **7.092.602** | **439.519** | **- 2.368.591** | **4.169.207** | **960.795** | **1.907.180** | **1.301.233** | **1.740.752** |
| | *1.5 Valutazione e controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale ed internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali* | | CRIVIB | Spese di personale | 2.253.917 | - 2.493 | 2.251.424 | 2.150.425 | 2.110.896 | 39.529 | - 100.999 | 74.398 | 1.899 | 72.208 | 291 | 39.820 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 163.390 | 17.612 | 181.002 | 179.582 | 147.425 | 32.157 | - 1.420 | 191.550 | 6.092 | 184.634 | 823 | 32.980 |
| | | | | Investimenti | 2.856.253 | 366.826 | 2.423.079 | 1.049.609 | 605.727 | 439.882 | - 1.377.469 | 4.493.086 | 1.204.176 | 1.891.905 | 1.397.005 | 1.836.887 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 16.940 | - 9.988 | 6.952 | 6.152 | 6.100 | 52 | - 800 | 5.023 | - | 5.023 | - | 52 |
| | | | | ***Totale Programma 1.5*** | **4.490.499** | **371.957** | **4.862.456** | **3.381.768** | **2.870.148** | **511.620** | **- 1.480.688** | **4.764.056** | **1.212.167** | **2.153.770** | **1.398.119** | **1.909.739** |
| | *1.6 Lotta contro l'HIV/AIDS e sindromi associate. Sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione* | | CNAIDS | Spese di personale | 2.868.622 | - 3.173 | 2.865.448 | 2.863.244 | 2.686.595 | 176.649 | - 2.204 | 94.688 | 2.417 | 91.901 | 370 | 177.019 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 207.950 | 22.415 | 230.365 | 229.565 | 204.364 | 25.201 | - 801 | 45.805 | 1.457 | 44.152 | 197 | 25.398 |
| | | | | Investimenti | 2.441.800 | 435.606 | 2.877.406 | 1.203.139 | 753.856 | 449.283 | - 1.674.267 | 3.278.902 | 803.670 | 1.379.514 | 1.095.718 | 1.545.001 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 21.560 | - 12.711 | 8.849 | 8.121 | 8.100 | 21 | - 728 | 969 | | 969 | - 0 | 21 |
| | | | | ***Totale Programma 1.6*** | **5.539.932** | **442.136** | **5.982.069** | **4.304.069** | **3.652.915** | **651.154** | **- 1.678.000** | **3.420.364** | **807.544** | **1.516.536** | **1.096.285** | **1.747.439** |
| | **Totale Missione 1** | | | | **61.049.565** | **4.532.568** | **65.562.132** | **53.379.920** | **49.399.299** | **3.980.621** | **- 12.182.213** | **25.342.324** | **5.866.479** | **11.807.464** | **7.668.381** | **11.649.092** |

**MISSIONE 3 — TUTELA DELLA SALUTE**

| Programmi | Gruppi COFOG | C.d.R. | Macroaggregati | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI | | | | Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alla previsione | Residui inizio esercizio | Differenze | Pagati | Da pagare | |
| **3.1** *Consolidamento delle competenze in materia di tossicologia, ecotossicologia, stima dell'esposizione umana diretta e indiretta e di caratterizzazione del rischio chimico. Regolamentazione comunitaria sulle sostanze chimiche e sui prodotti e gli articoli che le* | | CSC | Spese di personale | 3.799.604 | - 2.493 | 3.797.111 | 2.398.270 | 2.110.896 | 287.373 | - 1.398.841 | 135.921 | 1.899 | 72.208 | 61.814 | 349.188 |
| | | | Acquisto Beni e Servizi | 185.252 | 17.612 | 202.864 | 201.122 | 147.425 | 53.697 | - 1.742 | 156.304 | 4.636 | 140.483 | 11.186 | 64.883 |
| | | | Investimenti | 2.121.841 | 366.826 | 2.488.666 | 775.322 | 605.272 | 170.050 | - 1.713.144 | 514.527 | 126.791 | 216.781 | 171.455 | 341.705 |
| | | | Altre tipologie di spesa | 16.940 | - 9.988 | 6.952 | 6.554 | 6.554 | 300 | - 98 | 881 | 881 | 881 | 300 | 300 |
| | | | **Totale Programma 3.1** | **6.123.637** | **371.957** | **6.495.594** | **3.381.268** | **2.870.147** | **511.020** | **- 3.113.826** | **807.633** | **132.825** | **430.352** | **244.455** | **756.076** |
| **3.2** *Approccio disciplinare e applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica* | | CNESPS | Spese di personale | 7.348.996 | 7.934 | 7.341.052 | 7.252.012 | 6.716.488 | 535.525 | - 89.040 | 318.999 | 6.042 | 229.752 | 83.203 | 618.729 |
| | | | Acquisto Beni e Servizi | 550.329 | - 56.038 | 606.367 | 602.387 | 469.079 | 133.308 | - 3.780 | 37.024 | 728 | 22.076 | 14.220 | 147.228 |
| | | | Investimenti | 5.177.317 | 917.065 | 6.094.382 | 2.884.317 | 2.726.606 | 157.711 | - 3.210.065 | 468.553 | 114.810 | 197.073 | 156.670 | 314.381 |
| | | | Altre tipologie di spesa | 53.900 | - 31.779 | 22.121 | 21.256 | 20.115 | 1.141 | - 845 | - | - | - | - | 1.141 |
| | | | **Totale Programma 3.2** | **13.130.532** | **- 932.291** | **14.063.923** | **10.760.172** | **9.932.288** | **827.884** | **- 3.303.751** | **824.577** | **121.581** | **448.902** | **254.093** | **1.081.479** |
| **3.3** *Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare. Piattaforme innovative per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare. Prevenzione delle Malattie rare. Registro Nazionale* | | CNMR | Spese di personale | 1.126.959 | - 1.247 | 1.125.712 | 1.125.000 | 1.055.448 | 69.552 | - 712 | 37.199 | - 950 | 36.304 | 145 | 69.697 |
| | | | Acquisto Beni e Servizi | 81.695 | - 8.806 | 90.501 | 89.362 | 73.712 | 15.650 | - 938 | 20.821 | - 662 | 20.069 | 89 | 15.939 |
| | | | Investimenti | 1.349.416 | - 240.729 | 1.590.145 | 473.072 | 302.799 | 170.273 | - 1.117.073 | 880.251 | - 218.139 | 474.440 | 197.672 | 367.946 |
| | | | Altre tipologie di spesa | 8.470 | - 4.694 | 3.476 | 3.250 | 3.114 | 136 | - 226 | - | - | - | - | 136 |
| | | | **Totale Programma 3.3** | **2.566.539** | **- 255.476** | **2.809.834** | **1.690.684** | **1.435.073** | **255.611** | **- 1.118.950** | **948.270** | **- 219.751** | **530.612** | **197.907** | **453.718** |
| **3.4** *Coordinamento e controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05. Indirizzo, coordinamento e promozione delle attività trasfusionali.* | | CNS | Spese di personale | 2.811.036 | - 1.133 | 2.809.902 | 1.090.123 | 850.255 | 239.868 | - 1.719.780 | 835.731 | - 869 | 834.700 | 168 | 240.035 |
| | | | Acquisto Beni e Servizi | 706.237 | - 8.005 | 714.243 | 712.521 | 682.119 | 30.402 | - 1.722 | 177.193 | - 1.258 | 140.483 | 35.452 | 65.855 |
| | | | Investimenti | 1.904.974 | - 229.266 | 2.134.240 | 357.279 | 269.234 | 88.038 | - 1.776.967 | 1.195.738 | - 252.582 | 416.781 | 526.375 | 614.413 |
| | | | Altre tipologie di spesa | 7.700 | - 4.540 | 3.160 | 3.142 | 3.005 | 137 | - 18 | 881 | - 881 | - | - | 137 |
| | | | **Totale Programma 3.4** | **5.429.946** | **- 231.599** | **5.661.545** | **2.163.058** | **1.804.613** | **358.445** | **- 3.498.487** | **2.209.543** | **- 254.703** | **1.392.845** | **561.995** | **920.440** |
| **3.5** *Indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.* | | CNT | Spese di personale | 7.083.121 | - 2.153 | 7.080.968 | 5.852.535 | 4.823.047 | 1.029.488 | - 1.228.433 | 1.081.649 | - 1.640 | 1.079.889 | 120 | 1.029.608 |
| | | | Acquisto Beni e Servizi | 1.542.586 | - 15.210 | 1.557.797 | 1.545.504 | 956.807 | 588.697 | - 12.293 | 220.423 | - 1.457 | 44.157 | 174.814 | 863.511 |
| | | | Investimenti | 2.464.129 | - 332.436 | 2.796.565 | 500.252 | 253.560 | 246.692 | - 2.296.313 | 4.310.688 | - 1.058.352 | 1.813.075 | 1.441.361 | 1.688.053 |
| | | | Altre tipologie di spesa | 14.630 | - 8.626 | 23.256 | 21.253 | 16.851 | 4.402 | - 2.003 | - | - | - | - | 4.402 |
| | | | **Totale Programma 3.5** | **11.104.467** | **- 358.188** | **11.458.586** | **7.919.544** | **5.850.264** | **1.869.280** | **- 3.539.043** | **5.612.759** | **- 1.059.349** | **2.937.116** | **1.616.295** | **3.585.575** |

**SERVIZI ISTITUZIONALI E GENERALI DELL'ENTE**

| Missione 4 | Programmi | Gruppi COFOG | C.d.R. | Macroaggregati | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI | | | | Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenze | Pagati | Da pagare | |
| | *4.1 Promozione e sviluppo delle attività istituzionali assicurandone l'unità di indirizzo. Rapporti con le Istituzioni, le Amministrazioni, gli Enti e gli Organismi pubblici e privati nazionali ed internazionali impegnati nella tutela della salute pubblica.* | | PRE | Spese di personale | 2.356.368 | - 2.607 | 2.353.761 | 2.342.582 | 2.206.846 | 135.736 | - 11.179 | 77.779 | 1.985 | 75.490 | 304 | 136.040 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 170.816 | 18.413 | 189.229 | 174.991 | 154.126 | 20.865 | - 14.238 | 27.067 | 861 | 26.090 | 116 | 20.981 |
| | | | | Investimenti | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 207.625 | - 10.442 | 197.183 | 196.185 | 194.225 | 1.960 | - 998 | - | - | | - | 1.960 |
| | | | | ***Totale Programma 4.1*** | **2.734.809** | **5.364** | **2.740.174** | **2.713.758** | **2.555.197** | **158.561** | **- 26.416** | **104.846** | **2.846** | **101.580** | **420** | **158.981** |
| | *4.2 Attuazione provvedimenti del C.d.A. e del Presidente. Predisposizione del Bilancio Preventivo e Rendiconto Generale dell'ISS. Miglioramento della qualità delle attività espletate, nel rispetto dell'ambiente, della salute e della sicurezza dei lavoratori.* | | DG | Spese di personale | 307.352 | - 340 | 307.012 | 306.251 | 287.849 | 18.402 | - 761 | 10.145 | 259 | 9.847 | 40 | 18.441 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 22.280 | 2.402 | 24.682 | 24.097 | 20.103 | 3.993 | - 585 | 16.657 | 530 | 16.055 | 72 | 4.065 |
| | | | | Investimenti | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 179.310 | - 1.362 | 177.948 | 139.064 | 116.810 | 22.254 | - 38.884 | 2.027 | - | 2.027 | - | 22.254 |
| | | | | ***Totale Programma 4.2*** | **508.943** | **700** | **509.642** | **469.412** | **424.762** | **44.649** | **- 40.231** | **28.829** | **789** | **27.929** | **111** | **44.761** |
| | *4.3 Contabilità e Bilancio, Servizi a terzi. Adempimenti previsti dalla normativa fiscale. Contratti, servizi e spese in economia, contratti all'estero. Adempimenti amministrativi relativi alla gestione di convenzioni, accordi di collaborazione e progetti. Relazioni con il pubblico. Gestione ed amministrazione dei sistemi centrali e periferici e delle procedure di servizio.* | | DSA | Spese di personale | 11.781.839 | - 13.034 | 11.768.805 | 9.525.441 | 8.624.458 | 900.983 | - 2.243.364 | 388.896 | 9.927 | 377.450 | 1.519 | 902.502 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 854.082 | 92.063 | 946.145 | 923.709 | 770.630 | 153.078 | - 22.437 | 239.437 | 7.615 | 230.793 | 1.029 | 154.107 |
| | | | | Investimenti | 6.168.758 | 1.100.478 | 7.269.236 | 5.027.750 | 4.096.194 | 931.556 | - 2.241.486 | 6.512.970 | 1.692.530 | 2.450.181 | 2.370.259 | 3.301.816 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 521.617 | - 52.208 | 469.409 | 300.525 | 101.990 | 198.535 | - 168.884 | 10.135 | - | 10.135 | - | 198.535 |
| | | | | ***Totale Programma 4.3*** | **19.326.297** | **1.127.299** | **20.453.596** | **15.777.425** | **13.593.279** | **2.184.152** | **- 4.676.171** | **7.151.439** | **1.710.072** | **3.068.559** | **2.372.808** | **4.556.960** |
| | *4.4 Consulenza giuridica in ordine alle problematiche attinenti alla gestione dell'ISS. Relazioni con le organizzazioni sindacali. Trattamento economico e giuridico del personale. Gestione contenzioso del lavoro e per i procedimenti disciplinari. Selezione e reclutamento personale e borse di studio.* | | DRU | Spese di personale | 8.503.415 | - 9.407 | 8.494.007 | 8.025.122 | 7.963.835 | 61.287 | - 468.885 | 280.682 | 7.165 | 272.450 | 1.067 | 62.354 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 616.424 | 66.446 | 682.870 | 680.255 | 556.194 | 124.061 | - 2.615 | 6.246 | 199 | 6.021 | 27 | 124.088 |
| | | | | Investimenti | - | - | - | - | - | - | - | 372.904 | - | - | 372.904 | 372.904 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 63.910 | - 37.680 | 26.230 | 22.536 | 20.115 | 2.421 | - 3.694 | 1.939 | - | 1.939 | - | 2.421 |
| | | | | ***Totale Programma 4.4*** | **9.183.749** | **19.358** | **9.203.107** | **8.727.913** | **8.540.144** | **187.769** | **- 475.194** | **661.770** | **7.363** | **280.410** | **373.997** | **561.766** |
| | *4.5 Progettazione, direzione e collaudo dei lavori di ristrutturazione e manutenzione ordinaria e straordinaria del complesso dell'Istituto. Studi ed indagini sugli aspetti di risparmio energetico e di utilizzo di energie alternative* | | UDGT | Spese di personale | 2.253.917 | - 2.493 | 2.251.424 | 1.985.210 | 1.850.552 | 134.658 | - 266.214 | 74.398 | 1.899 | 72.208 | 291 | 134.949 |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | 163.390 | 17.612 | 181.002 | 151.245 | 148.998 | 2.247 | - 29.757 | 47.887 | 1.523 | 46.159 | 206 | 2.453 |
| | | | | Investimenti | 7.466.766 | - | 7.466.766 | 2.909.840 | 622.527 | 2.287.313 | - 4.556.927 | 604.977 | 149.253 | 256.195 | 199.528 | 2.486.841 |
| | | | | Altre tipologie di spesa | 15.940 | 9.988 | 25.928 | 22.158 | 20.145 | 2.013 | - 4.770 | 4.142 | - | 4.142 | - | 2.013 |
| | | | | ***Totale Programma 4.5*** | **9.901.013** | **25.106** | **9.926.119** | **5.068.453** | **2.642.222** | **2.426.231** | **- 4.857.667** | **731.404** | **152.675** | **378.704** | **200.025** | **2.626.255** |
| | **Totale Missione 4** | | | | **41.654.811** | **1.177.828** | **42.831.639** | **32.756.960** | **27.755.598** | **5.001.362** | **- 10.075.679** | **8.678.288** | **1.873.745** | **3.857.181** | **2.947.361** | **7.948.723** |

**SERVIZI ISTITUZIONALI E GENERALI DELL'ENTE**

| Missione | Programmi | Gruppi COFOG | C.d.R. | Macroaggregati | GESTIONE DI COMPETENZA | | | | | | | GESTIONE DEI RESIDUI | | | Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenza | Pagati | Da pagare | |
| Missione 5 | *5.1 Fondi da ripartire* | | | Spese di personale | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Acquisto Beni e Servizi | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | investimenti | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Altra tipologia di spesa | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | **Totale Programma 5.1** | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | **Totale Missione 5** | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **SERVIZI PER CONTO TERZI E PARTITE DI GIRO** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | **Programmi** | **Gruppi COFOG** | **C.d.R.** | **Macroaggregati** | **GESTIONE DI COMPETENZA** | | | | | | | **GESTIONE DEI RESIDUI** | | | **Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio** |
| | | | | | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenza | Pagati | Da pagare | |
| Missione 6 | *6.1 Spese aventi natura di partite di giro (ritenute erariali, ritenute previdenziali ed assistenziali, ritenute diverse e altre partite di giro)* | | | Spese di personale | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | DSA | Acquisto Beni e Servizi | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | investimenti | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Altra tipologia di spesa | 156.700.000 | - | 156.700.000 | 118.191.124,95 | 113.367.459 | 4.823.666 | 38.508.875 | 4.333.716 | - | 4.332.094 | 1.622 | 4.825.288 |
| | **Totale Programma 6.1** | | | | **156.700.000** | **-** | **156.700.000** | **118.191.125** | **113.367.459** | **4.823.666** | **38.508.875** | **4.333.716** | **-** | **4.332.094** | **1.622** | **4.825.288** |
| | **Totale Missione 6** | | | | **156.700.000** | **-** | **156.700.000** | **118.191.125** | **113.367.459** | **4.823.666** | **38.508.875** | **4.333.716** | **-** | **4.332.094** | **1.622** | **4.825.288** |
| **DEBITO DA FINANZIAMENTO DELL'ENTE** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | **Programmi** | **Gruppi COFOG** | **C.d.R.** | **Macroaggregati** | **GESTIONE DI COMPETENZA** | | | | | | | **GESTIONE DEI RESIDUI** | | | **Totale Residui Attivi al Termine dell'Esercizio** |
| | | | | | Previsione Iniziale | Variazioni (+/-) | Previsioni Definitive | Somme impegnate | Pagate | Da pagare | Differenza Rispetto alle previsioni | Residui inizio esercizio | Differenza | Pagati | Da pagare | |
| Missione 7 | *7.1 Ristrutturazione della Centrale Termica dell'ISS* | | | Spese di personale | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | DSA | Acquisto Beni e Servizi | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | investimenti | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | Altra tipologia di spesa | 2.252.175 | - | 2.252.175 | - | - | - | 2.252.175 | - | - | - | - | - |
| | **Totale Programma 7.1** | | | | **2.252.175** | **-** | **2.252.175** | **-** | **-** | **-** | **2.252.175** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| | **Totale Missione 7** | | | | **2.252.175** | **-** | **2.252.175** | **-** | **-** | **-** | **2.252.175** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| **TOTALE GENERALE DELLE SPESE** | | | | | **354.179.103** | **11.696.541** | **365.875.644** | **271.907.866** | **250.919.086** | **20.988.780** | **- 93.967.779** | **59.837.893** | **11.933.557** | **31.189.818** | **16.714.518** | **37.703.297** |

# Relazione di riconciliazione tra contabilità ISS e rilevazione SIOPE Esercizio finanziario 2014

L'art. 2, comma 4, del decreto 23/12/2009 del Ministero dell'economia e delle finanze stabilisce che, nel caso in cui i prospetti dei dati SIOPE, allegati al bilancio consuntivo ai sensi del comma 1 del predetto D.M. e relativi all'esercizio finanziario precedente o, o la relativa situazione delle disponibilità liquide non corrispondano alle scritture contabili dell'Ente e del tesoriere, venga allegata una relazione predisposta dal responsabile finanziario che spieghi le cause che hanno determinato tale situazione, ed evidenzi le iniziative adottate perché tali cause vengano rimosse e si possa giungere ad una successiva corretta rilevazione SIOPE.

Tutto ciò premesso, si rappresenta che dai prospetti SIOPE (allegati 1 e 2) relativi al rendiconto 2014 dell'ISS emerge che:

1) Il totale delle entrate della contabilità ISS non presenta scostamenti rispetto alla rilevazione SIOPE
2) Il totale delle uscite della contabilità ISS presenta uno scostamento rispetto alla rilevazione SIOPE per un importo pari a € 53.028,13 rilevato sul codice 9999 "ALTRI PAGAMENTI DA REGOLARIZZARE (pagamenti codificati dal cassiere/tesoriere)". Tale scostamento è conseguente a una duplicazione di pagamento di contributi INPS effettuata da Banca Marche, tesoriere dell'ISS.

| | ENTRATE | USCITE |
|---|---|---|
| CONTABILITA' ISS | 281.614.777,91 | 282.108.903,61 |
| SIOPE | 281.614.777,91 | 282.161.931,74 |
| ***Differenza*** | - | **53.028,13** |

Il dato riportato nei prospetti SIOPE e quello riportato nella contabilità ISS non presenta, ad esclusione dell'importo relativo alle regolarizzazioni sopra citate, scostamenti nei valori dei singoli codici, scostamenti presenti, al contrario, nelle aggregazioni per TITOLO.

Negli schemi sotto riportati, si mettono inevidenza le differenze per titolo tra la contabilità ISS e le scritture SIOPE. Il totale delle due contabilità risulta lo stesso, come già evidenziato: la differenzanei titoli è da attribuirsi in prevalenza alla difficoltà di trovare la giusta corrispondenza di alcune entrate, caratteristiche per natura, della contabilità ISS con appositi codici SIOPE:

ENTRATE – COMPARAZIONE PER TITOLO DELLE CONTABILITA' ISS E SIOPE

| CONTABILITA' | I-ENTRATE CORRENTI | II-ENTRATE IN CONTO CAPITALE | IV-PARTITE DI GIRO | **TOTALE** |
|---|---|---|---|---|
| ISS | 110.939.803,22 | 52.483.849,74 | 118.191.124,95 | **281.614.777,91** |
| SIOPE | 138.105.621,88 | 25.318.031,08 | 118.191.124,95 | **281.614.777,91** |
| DIFFERENZA | 27.165.818,66 | -27.165.818,66 | 0,00 | **0,00** |

USCITE – COMPARAZIONE PER TITOLO DELLE CONTABILITA' ISS E SIOPE

| CONTABILITA' | I- USCITE CORRENTI | II- USCITE IN CONTO CAPITALE | IV- PARTITE DI GIRO | PAGAMENTI DA REGOLARIZZARE | **TOTALE** |
|---|---|---|---|---|---|
| ISS | 116.890.198,68 | 47.519.152,05 | 117.699.552,88 | 0,00 | **282.108.903,61** |
| SIOPE | 159.748.693,36 | 4.681.524,59 | 117.678.685,66 | 53.028,13 | **282.161.931,74** |
| DIFFERENZA | 42.858.494,68 | -42.837.627,46 | -20.867,22 | 53.028,13 | **53.028,13** |

Nell'allegato 3 viene riportato il dettaglio, per ogni singolo codice SIOPE dei corrispondenti titoli nei quali sono stati contabilizzati reversali e mandati del bilancio ISS, con i relativi importi.

A partire dall'esercizio finanziario 2015 l'Ente ha intrapreso iniziative volte a ridurre l'entità degli scostamenti evidenziati. E' stato infatti allocato nel titolo I "Entrate Correnti" il capitolo che accoglie il finanziamento relativo alla ricerca corrente e il corrispondente capitolo in spesa, spostandoli dalla precedente collocazione nel titolo II. E' in corso, inoltre, una più attenta valutazione della corretta attribuzione dei codici SIOPE al momento dell'invio delle reversali e dei mandati all'istituto tesoriere.

IL DIRETTORE CENTRALE
DEGLI AFFARI AMMINISTRATIVI
E DELLE RISORSE ECONOMICHE
(Dott.ssa Rosa M. Martoccia)

***Allegato 1** – Incassi per codici gestionali SIOPE*

**INCASSI PER CODICI GESTIONALI** **SIOPE**

| | |
|---|---|
| **Ente Codice** | 00753517400000O |
| **Ente Descrizione** | ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' - ISS |
| **Categoria** | Ente di ricerca |
| **Sotto Categoria** | ENTI DI RICERCA - AMMINISTRAZIONE CENTRALE |
| **Periodo** | ANNUALE 2014 |
| **Prospetto** | INCASSI PER CODICI GESTIONALI |
| **Tipo Report** | Semplice |
| **Data ultimo aggiornamento** | 30-apr-2015 |
| **Data stampa** | 04-mag-2015 |
| **Importi in EURO** | |

| | | Importo nel periodo | Importo a tutto il periodo |
|---|---|---|---|
| **TITOLO 1: ENTRATE CORRENTI** | | **138.105.621,88** | **138.105.621,88** |
| 1211 | Trasferimenti correnti dallo Stato a destinazione specifica | 121.811.708,52 | 121.811.708,52 |
| 1221 | Trasferimenti correnti dalla Regione a destinazione specifica | 380.111,15 | 380.111,15 |
| 1231 | Trasferimenti correnti da Comuni | 69.400,23 | 69.400,23 |
| 1232 | Trasferimenti correnti da Province | 30.000,00 | 30.000,00 |
| 1241 | Trasferimenti correnti da Enti di previdenza | 104.460,00 | 104.460,00 |
| 1244 | Trasferimenti correnti da Aziende sanitarie | 127.052,96 | 127.052,96 |
| 1245 | Trasferimenti correnti da Aziende ospedaliere | 58.832,00 | 58.832,00 |
| 1246 | Trasferimenti correnti da Aziende ospedaliero-universitarie | 22.000,00 | 22.000,00 |
| 1247 | Trasferimenti correnti da Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici (IRCCS) | 244.918,25 | 244.918,25 |
| 1248 | Trasferimenti correnti da Istituti Zooprofilattici | 414.256,48 | 414.256,48 |
| 1249 | Trasferimenti correnti da altri Enti di ricerca | 3.049.729,10 | 3.049.729,10 |
| 1253 | Trasferimenti correnti da Universita' | 85.340,94 | 85.340,94 |
| 1289 | Trasferimenti correnti da altre Pubbliche Amministrazioni | 434.860,47 | 434.860,47 |
| 1291 | Trasferimenti correnti dall'Unione europea | 595.804,32 | 595.804,32 |
| 1292 | Trasferimenti correnti da altri Organismi internazionali | 32.910,70 | 32.910,70 |
| 1294 | Trasferimenti correnti da Imprese private | 823.024,35 | 823.024,35 |
| 1295 | Trasferimenti correnti da Istituzioni sociali private | 6.350,00 | 6.350,00 |
| 1301 | Ricerche e servizi commissionati da amministrazioni pubbliche | 3.575.058,76 | 3.575.058,76 |
| 1302 | Ricerche e servizi commissionati da Istituzioni internazionali | 213.260,49 | 213.260,49 |
| 1303 | Ricerche e servizi commissionati da soggetti privati nazionali | 2.240.753,10 | 2.240.753,10 |
| 1304 | Ricerche e servizi commissionati da soggetti privati esteri | 91.668,00 | 91.668,00 |
| 1305 | Entrate per prestazioni sanitarie ad amministrazioni pubbliche | 107.382,35 | 107.382,35 |
| 1306 | Entrate per prestazioni sanitarie a soggetti privati | 1.686,07 | 1.686,07 |
| 1308 | Proventi derivanti dalla prestazione di servizi | 158.246,50 | 158.246,50 |
| 1310 | IVA a debito | 377.235,87 | 377.235,87 |
| 1328 | Entrate patrimoniali da beni immateriali | 73.591,66 | 73.591,66 |
| 1331 | Rimborso spese personale comandato | 1.672,33 | 1.672,33 |
| 1332 | Recuperi e rimborsi diversi | 659.172,36 | 659.172,36 |
| 1342 | Altre entrate non classificabili in altre voci | 2.315.134,92 | 2.315.134,92 |
| **TITOLO 2: ENTRATE IN CONTO CAPITALE** | | **25.318.031,08** | **25.318.031,08** |
| 2211 | Trasferimenti di capitale dallo Stato a destinazione specifica | 17.928.978,79 | 17.928.978,79 |
| 2221 | Trasferimenti di capitale dalla Regione a destinazione specifica | 85.341,03 | 85.341,03 |
| 2241 | Trasferimenti di capitale da Enti di previdenza | 5.138,85 | 5.138,85 |
| 2245 | Trasferimenti di capitale da Aziende ospedaliere | 2.381,26 | 2.381,26 |
| 2247 | Trasferimenti di capitale da Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici (IRCCS) | 168.110,60 | 168.110,60 |
| 2248 | Trasferimenti di capitale da Istituti Zooprofilattici | 142.609,04 | 142.609,04 |
| 2249 | Trasferimenti di capitale da altri Enti di ricerca | 175.999,81 | 175.999,81 |
| 2253 | Trasferimenti di capitale da Universita' | 118.749,44 | 118.749,44 |
| 2289 | Trasferimenti di capitale da altre Pubbliche Amministrazioni | 643.332,80 | 643.332,80 |
| 2291 | Trasferimenti di capitale dall'Unione europea | 5.731.752,51 | 5.731.752,51 |
| 2292 | Trasferimenti di capitale da altri Organismi internazionali | 266.136,95 | 266.136,95 |
| 2294 | Trasferimenti di capitale da Imprese private | 49.500,00 | 49.500,00 |
| **TITOLO 4: PARTITE DI GIRO** | | **118.191.124,95** | **118.191.124,95** |
| 4111 | Ritenute erariali | 20.265.226,51 | 20.265.226,51 |
| 4112 | Ritenute previdenziali e assistenziali al personale | 8.784.134,65 | 8.784.134,65 |
| 4113 | Altre ritenute al personale per conto di terzi | 1.186.763,79 | 1.186.763,79 |
| 4114 | Rimborso di anticipazione fondo economale | 355.000,00 | 355.000,00 |

| | | Importo nel periodo | Importo a tutto il periodo |
|---|---|---|---|
| 4999 | Altre partite di giro | 87.600.000,00 | 87.600.000,00 |
| **INCASSI DA REGOLARIZZARE** | | **0,00** | **0,00** |
| 9999 | ALTRI INCASSI DA REGOLARIZZARE (riscossioni codificate dal cassiere/tesoriere) | 0,00 | 0,00 |
| **TOTALE GENERALE** | | **281.614.777,91** | **281.614.777,91** |

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO I – R.E.
Dott. Francesco Barnato

***Allegato 2** – Pagamenti per codici gestionali SIOPE*

**PAGAMENTI PER CODICI GESTIONALI** **SIOPE**

| | |
|---|---|
| **Ente Codice** | 00753517400000 |
| **Ente Descrizione** | ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' - ISS |
| **Categoria** | Enti di ricerca |
| **Sotto Categoria** | ENTI DI RICERCA - AMMINISTRAZIONE CENTRALE |
| **Periodo** | ANNUALE 2014 |
| **Prospetto** | PAGAMENTI PER CODICI GESTIONALI |
| **Tipo Report** | Semplice |
| **Data ultimo aggiornamento** | 26-mar-2015 |
| **Data stampa** | 01-apr-2015 |

**Importi in EURO**

| | | Importo nel periodo | Importo a tutto il periodo |
|---|---|---|---|
| **TITOLO 1: SPESE CORRENTI** | | **159.748.957,36** | **159.748.957,36** |
| 1101 | Compensi, indennità e rimborsi al Presidente e al Consiglio di amministrazione o Consiglio direttivo | 112.203,83 | 112.203,83 |
| 1102 | Compensi, indennità e rimborsi ai componenti del Collegio sindacale (o revisori) | 75.582,57 | 75.582,57 |
| 1199 | Compensi, indennità e rimborsi agli altri organi dell'Ente | 33.268,18 | 33.268,18 |
| 1202 | Competenze ed indennità accessorie per il personale a tempo indeterminato | 64.152.534,31 | 64.152.534,31 |
| 1203 | Competenze fisse per il personale a tempo determinato | 17.598.961,90 | 17.598.961,90 |
| 1204 | Competenze accessorie al personale a tempo determinato | 5.291,86 | 5.291,86 |
| 1207 | Contributi obbligatori per il personale a tempo indeterminato | 20.186.114,87 | 20.186.114,87 |
| 1208 | Contributi obbligatori per il personale a tempo determinato | 5.154.569,64 | 5.154.569,64 |
| 1211 | Altri contributi | 10.011,58 | 10.011,58 |
| 1212 | Formazione del personale | 126.954,61 | 126.954,61 |
| 1213 | Buoni pasto e mensa | 1.603.738,42 | 1.603.738,42 |
| 1214 | Trattamento di missione e rimborsi spese viaggi | 1.910.080,58 | 1.910.080,58 |
| 1215 | Equo indennizzo | 10,00 | 10,00 |
| 1299 | Altri oneri per il personale | 440.452,08 | 440.452,08 |
| 1301 | Cancelleria e materiale di consumo informatico e tecnico | 3.031.566,92 | 3.031.566,92 |
| 1303 | Pubblicazioni, giornali e riviste | 166.616,71 | 166.616,71 |
| 1399 | Altri materiali di consumo | 3.666.567,83 | 3.666.567,83 |
| 1401 | Studi, consulenze e indagini (esclusa attività di ricerca) | 261.280,77 | 261.280,77 |
| 1402 | Collaborazioni coordinate e continuative (Co.co.co.) | 1.898.400,03 | 1.898.400,03 |
| 1403 | Personale con contratto di fornitura di lavoro temporaneo - lavoratori interinali | 49.889,92 | 49.889,92 |
| 1404 | Compensi per organismi, commissioni e comitati | 20.435,53 | 20.435,53 |
| 1405 | Spese per pubblicazioni | 132.930,86 | 132.930,86 |
| 1406 | Spese postali | 84.726,83 | 84.726,83 |
| 1407 | Assicurazioni | 138.677,75 | 138.677,75 |
| 1408 | Spese di rappresentanza | 20.647,25 | 20.647,25 |
| 1409 | Assistenza informatica e manutenzione software | 173.542,69 | 173.542,69 |
| 1410 | Spese per liti, arbitraggi, risarcimenti ed accessori (esclusa l'obbligazione principale) | 20.884,59 | 20.884,59 |
| 1411 | Smaltimento rifiuti nocivi | 337.807,43 | 337.807,43 |
| 1412 | Utenze telefoniche | 225.861,65 | 225.861,65 |
| 1413 | Energia elettrica, gas, riscaldamento ed acqua | 3.468.080,55 | 3.468.080,55 |
| 1414 | Altre utenze e canoni | 877.243,00 | 877.243,00 |
| 1415 | Manutenzione ordinaria e riparazione di immobili | 1.036.967,61 | 1.036.967,61 |
| 1416 | Manutenzione ordinaria e riparazione di apparecchiature | 2.589.499,76 | 2.589.499,76 |
| 1417 | Manutenzione ordinaria e riparazione di automezzi | 961,00 | 961,00 |
| 1418 | Altre spese di manutenzione ordinaria e riparazioni | 239.907,59 | 239.907,59 |
| 1419 | Servizi ausiliari, traslochi e facchinaggio | 1.193.825,61 | 1.193.825,61 |
| 1420 | Locazioni | 128.636,14 | 128.636,14 |
| 1421 | Noleggi e spese accessorie | 242.906,23 | 242.906,23 |
| 1422 | Leasing operativo ed altre forme di locazione | 12.100,00 | 12.100,00 |
| 1423 | Licenze software | 252.411,05 | 252.411,05 |
| 1424 | Spese per pubblicità | 277.353,62 | 277.353,62 |
| 1426 | Spese correnti per brevetti | 152.256,98 | 152.256,98 |
| 1499 | Altre spese per servizi | 3.884.963,57 | 3.884.963,57 |
| 2101 | Dottorato di ricerca | 503.517,09 | 503.517,09 |
| 2103 | Borse di studio | 1.861.597,19 | 1.861.597,19 |
| 2104 | Studi, consulenze e indagini per attività di ricerca | 690.710,07 | 690.710,07 |
| 2105 | Organizzazione manifestazioni e convegni | 300.074,82 | 300.074,82 |
| 2199 | Altre uscite per prestazioni istituzionali | 180.743,15 | 180.743,15 |
| 2201 | Trasferimenti correnti allo Stato | 985.894,88 | 985.894,88 |

| | | Importo nel periodo | Importo a tutto il periodo |
|---|---|---|---|
| 2203 | Trasferimenti correnti alle Regioni | 303.082,67 | 303.082,67 |
| 2205 | Trasferimenti correnti a Province | 24,00 | 24,00 |
| 2209 | Trasferimenti correnti a Aziende sanitarie | 620.330,93 | 620.330,93 |
| 2210 | Trasferimenti correnti a Aziende ospedaliere | 1.295.035,06 | 1.295.035,06 |
| 2211 | Trasferimenti correnti a Aziende ospedaliero-universitarie | 126.631,03 | 126.631,03 |
| 2212 | Trasferimenti correnti a Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici (IRCCS) | 481.714,82 | 481.714,82 |
| 2213 | Trasferimenti correnti a Istituti Zooprofilattici | 139.702,16 | 139.702,16 |
| 2214 | Trasferimenti correnti a altri Enti di ricerca | 1.046.100,27 | 1.046.100,27 |
| 2215 | Trasferimenti correnti a Camere di commercio | 35.904,00 | 35.904,00 |
| 2218 | Trasferimenti correnti ad Universita' | 2.691.907,33 | 2.691.907,33 |
| 2289 | Trasferimenti correnti ad altre Pubbliche Amministrazioni | 190.042,30 | 190.042,30 |
| 2291 | Trasferimenti correnti all'Unione europea | 1.298.659,43 | 1.298.659,43 |
| 2292 | Trasferimenti correnti ad altri Organismi internazionali | 1.796.309,71 | 1.796.309,71 |
| 2293 | Trasferimenti correnti ad Imprese pubbliche | 86.774,82 | 86.774,82 |
| 2294 | Trasferimenti correnti ad Imprese private | 385.484,75 | 385.484,75 |
| 2295 | Trasferimenti correnti ad Istituzioni sociali private | 140.500,00 | 140.500,00 |
| 2401 | IRAP | 7.104.449,80 | 7.104.449,80 |
| 2402 | IRES | 59.012,00 | 59.012,00 |
| 2403 | I.V.A. | 609.373,91 | 609.373,91 |
| 2406 | Altri tributi | 34.052,44 | 34.052,44 |
| 2501 | Restituzioni e rimborsi vari | 70.216,23 | 70.216,23 |
| 2503 | Rimborsi spese per il personale comandato | 543.137,98 | 543.137,98 |
| 2601 | Uscite di realizzo entrate | 573,40 | 573,40 |
| 2602 | Oneri vari straordinari | 225,14 | 225,14 |
| 2699 | Altre spese correnti non classificabili | 170.452,08 | 170.452,08 |
| **TITOLO 2: USCITE IN CONTO CAPITALE** | | **4.681.524,59** | **4.681.524,59** |
| 5102 | Acquisizione di fabbricati residenziali | 106.812,22 | 106.812,22 |
| 5104 | Materiale bibliografico | 822.864,22 | 822.864,22 |
| 5201 | Beni mobili, macchine e attrezzature | 2.698.051,68 | 2.698.051,68 |
| 5209 | Altre immobilizzazioni tecniche | 301,32 | 301,32 |
| 5609 | Trasferimenti per investimenti a Aziende sanitarie | 13.080,00 | 13.080,00 |
| 5610 | Trasferimenti per investimenti a Aziende ospedaliere | 19.742,14 | 19.742,14 |
| 5612 | Trasferimenti per investimenti a Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici | 18.000,00 | 18.000,00 |
| 5614 | Trasferimenti per investimenti a altri Enti di ricerca | 987.880,83 | 987.880,83 |
| 5692 | Trasferimenti per investimenti ad altri Organismi internazionali | 750,42 | 750,42 |
| 5694 | Trasferimenti per investimenti ad Imprese private | 14.041,76 | 14.041,76 |
| **TITOLO 4: PARTITE DI GIRO** | | **117.678.421,66** | **117.678.421,66** |
| 8101 | Ritenute erariali | 19.872.582,17 | 19.872.582,17 |
| 8102 | Ritenute previdenziali e assistenziali al personale | 8.650.829,71 | 8.650.829,71 |
| 8103 | Altre ritenute al personale per conto di terzi | 1.197.619,74 | 1.197.619,74 |
| 8104 | Anticipazioni di fondi economali | 355.000,00 | 355.000,00 |
| 8105 | Versamenti per la costituzione di depositi a cauzione | 30,00 | 30,00 |
| 8107 | Versamenti all'Erario di altri tributi | 2.360,04 | 2.360,04 |
| 8999 | Altre Partite di giro | 87.600.000,00 | 87.600.000,00 |
| **PAGAMENTI DA REGOLARIZZARE** | | **53.028,13** | **53.028,13** |
| 9999 | ALTRI PAGAMENTI DA REGOLARIZZARE (pagamenti codificati dal cassiere/tesoriere) | 53.028,13 | 53.028,13 |

| | Importo nel periodo | Importo a tutto il periodo |
|---|---|---|
| TOTALE GENERALE | 282.161.931,74 | 282.161.931,74 |

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO I – R.E.
Dott. Francesco Sarnato

PAGINA BIANCA

***Allegato 3** – Tabella di riconciliazione ISS/SIOPE*

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I ENTRATE CORRENTI | TITOLO II ENTRATE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 1211 | Trasferimenti correnti dallo Stato a destinazione specifica | **121.811.708,52** | 103.988.220,00 | 17.823.488,52 | |
| 1221 | Trasferimenti correnti dalla Regione a destinazione specifica | **380.111,15** | | 380.111,15 | |
| 1231 | Trasferimenti correnti da Comuni | **69.400,23** | | 69.400,23 | |
| 1232 | Trasferimenti correnti da Province | **30.000,00** | | 30.000,00 | |
| 1241 | Trasferimenti correnti da Enti di previdenza | **104.460,00** | | 104.460,00 | |
| 1244 | Trasferimenti correnti da Aziende sanitarie | **127.052,96** | 6.252,96 | 120.800,00 | |
| 1245 | Trasferimenti correnti da Aziende ospedaliere | **58.832,00** | | 58.832,00 | |
| 1246 | Trasferimenti correnti da Aziende ospedaliero-universitarie | **22.000,00** | | 22.000,00 | |
| 1247 | Trasferimenti correnti da Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici (IRCCS) | **244.918,25** | | 244.918,25 | |
| 1248 | Trasferimenti correnti da Istituti Zooprofilattici | **414.256,48** | 5.000,00 | 409.256,48 | |
| 1249 | Trasferimenti correnti da altri Enti di ricerca | **3.049.729,10** | | 3.049.729,10 | |
| 1253 | Trasferimenti correnti da Università | **85.340,94** | | 85.340,94 | |
| 1289 | Trasferimenti correnti da altre Pubbliche Amministrazioni | **434.860,47** | | 434.860,47 | |
| 1291 | Trasferimenti correnti dalla Unione europea | **595.804,32** | | 595.804,32 | |
| 1292 | Trasferimenti correnti da altri Organismi internazionali | **32.910,70** | | 32.910,70 | |
| 1294 | Trasferimenti correnti da Imprese private | **823.024,35** | 4.620,00 | 818.404,35 | |
| 1295 | Trasferimenti correnti da Istituzioni sociali private | **6.350,00** | 4.300,00 | 2.050,00 | |
| 1301 | Ricerche e servizi commissionati da amministrazioni pubbliche | **3.575.058,76** | 1.093.094,21 | 2.481.964,55 | |
| 1302 | Ricerche e servizi commissionati da Istituzioni internazionali | **213.260,49** | | 213.260,49 | |
| 1303 | Ricerche e servizi commissionati da soggetti privati nazionali | **2.240.753,10** | 2.116.473,60 | 124.279,50 | |
| 1304 | Ricerche e servizi commissionati da soggetti privati esteri | **91.668,00** | | 91.668,00 | |
| 1305 | Entrate per prestazioni sanitarie ad amministrazioni pubbliche | **107.382,35** | 107.382,35 | | |
| 1306 | Entrate per prestazioni sanitarie a soggetti privati | **1.686,07** | 1.686,07 | | |
| 1308 | Proventi derivanti dalla prestazione di servizi | **158.246,50** | 158.246,50 | | |
| 1310 | IVA a debito | **377.235,87** | 377.235,87 | | |
| 1328 | Entrate patrimoniali da beni immateriali | **73.591,66** | 73.591,66 | | |
| 1331 | Rimborso spese personale comandato | **1.672,33** | 1.672,33 | | |
| 1332 | Recuperi e rimborsi diversi | **659.172,36** | 659.172,36 | | |
| 1342 | Altre entrate non classificabili in altre voci | **2.315.134,92** | 2.245.409,32 | 69.725,60 | |
| **TOTALE** | | **138.105.621,88** | **110.842.357,23** | **27.263.264,65** | |

**TITOLO II - ENTRATE IN CONTO CAPITALE**

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I ENTRATE CORRENTI | TITOLO II ENTRATE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 2211 | Trasferimenti di capitale dallo Stato a destinazione specifica | **17.928.978,79** | | 17.928.978,79 | |
| 2221 | Trasferimenti di capitale dalla Regione a destinazione specifica | **85.341,03** | | 85.341,03 | |
| 2241 | Trasferimenti di capitale da Enti di previdenza | **5.138,85** | | 5.138,85 | |
| 2245 | Trasferimenti di capitale da Aziende ospedaliere | **2.381,26** | | 2.381,26 | |
| 2247 | Trasferimenti di capitale da Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici | **168.110,60** | | 168.110,60 | |
| 2248 | Trasferimenti di capitale da Istituti Zooprofilattici | **142.609,04** | | 142.609,04 | |
| 2249 | Trasferimenti di capitale da altri Enti di ricerca | **175.999,81** | | 175.999,81 | |
| 2253 | Trasferimenti di capitale da Università | **118.749,44** | | 118.749,44 | |
| 2289 | Trasferimenti di capitale da altre Pubbliche Amministrazioni | **643.332,80** | | 643.332,80 | |
| 2291 | Trasferimenti di capitale dalla Unione europea | **5.731.752,51** | 97.445,99 | 5.634.306,52 | |
| 2292 | Trasferimenti di capitale da altri Organismi internazionali | **266.136,95** | | 266.136,95 | |
| 2294 | Trasferimenti di capitale da Imprese private | **49.500,00** | | 49.500,00 | |
| **TOTALE** | | **25.318.031,08** | **97.445,99** | **25.220.585,09** | |

**TITOLO IV - PARTITE DI GIRO**

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I ENTRATE CORRENTI | TITOLO II ENTRATE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 4111 | Ritenute erariali | 20.265.226,51 | | | 20.265.226,51 |
| 4112 | Ritenute previdenziali e assistenziali al personale | 8.784.134,65 | | | 8.784.134,65 |
| 4113 | Altre ritenute al personale per conto di terzi | 1.186.763,79 | | | 1.186.763,79 |
| 4114 | Rimborso di anticipazione fondo economale | 355.000,00 | | | 355.000,00 |
| 4999 | Altre Partite di Giro | 87.600.000,00 | | | 87.600.000,00 |
| **TOTALE** | | **118.191.124,95** | | | **118.191.124,95** |

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I SPESE CORRENTI | TITOLO II SPESE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 1101 | Compensi indennità e rimborsi al Presidente e al Consiglio di amministrazione o Consiglio direttivo | 112.203,83 | 112.203,83 | | |
| 1102 | Compensi, indennità e rimborsi ai componenti del collegio sindacale ( o revisori) | 75.582,57 | 75.582,57 | | |
| 1199 | Compensi, indennità e rimborsi agli altri organi dell'Ente | 33.268,18 | 33.268,18 | | |
| 1202 | Competenze ed indennità accessorie per il personale a tempo indeterminato | 64.152.534,31 | 64.138.972,82 | 6.617,50 | 6.943,99 |
| 1203 | Competenze fisse per il personale a tempo determinato | 17.598.697,90 | 8.485.736,85 | 9.101.086,69 | 11.874,36 |
| 1204 | Competenze accessorie al personale a tempo determinato | 5.291,86 | 69,80 | 5.222,06 | |
| 1207 | Contributi obbligatori per il personale a tempo indeterminato | 20.186.114,87 | 20.131.876,45 | 54.238,42 | |
| 1208 | Contributi obbligatori per il personale a tempo determinato | 5.154.569,64 | 2.017.476,69 | 3.137.092,95 | |
| 1211 | Altri contributi | 10.011,58 | 11,58 | 10.000,00 | |
| 1212 | Formazione del personale | 126.954,61 | 22.804,40 | 104.150,21 | |
| 1213 | Buoni pasto e mensa | 1.603.738,42 | 1.603.280,32 | 458,10 | |
| 1214 | Trattamento di missione e rimborsi spese viaggi | 1.910.080,58 | 348.830,44 | 1.561.250,14 | |
| 1215 | Equo indennizzo | 10,00 | 10,00 | | |
| 1299 | Altri oneri per il personale | 440.452,08 | 440.452,08 | | |
| 1301 | Cancelleria e materiale di consumo informatico e tecnico | 3.031.566,92 | 285.020,58 | 2.746.546,34 | |
| 1303 | Pubblicazioni, giornali e riviste | 166.616,71 | 112.547,34 | 54.069,37 | |
| 1399 | Altri materiali di consumo | 3.666.567,83 | 434.875,31 | 3.231.692,52 | |
| 1401 | Studi, consulenze e indagini (esclusa attività di ricerca) | 261.280,77 | 235.923,11 | 25.357,66 | |
| 1402 | Collaborazioni, coordinate e continuative (Co.co.co) | 1.898.400,03 | 380.036,85 | 1.518.363,18 | |
| 1403 | Personale con contratto di fornitura di lavoro temporaneo-lavoratori interinali | 49.889,92 | 49.889,92 | | |
| 1404 | Compensi per organismi, commissioni e comitati | 20.435,53 | 20.435,53 | | |
| 1405 | Spese per pubblicazioni | 132.930,86 | 900,94 | 132.029,92 | |
| 1406 | Spese postali | 84.726,83 | 66.790,88 | 17.935,95 | |
| 1407 | Assicurazioni | 138.677,75 | 120.826,22 | 9.940,04 | 7.911,49 |
| 1408 | Spese di rappresentanza | 20.647,25 | | 20.647,25 | |
| 1409 | Assistenza informatica e manutenzione software | 173.542,69 | | 173.542,69 | |
| 1410 | Spese per liti, arbitraggi,risarcimenti ed accessori (esclusa la obbligazione principale) | 20.884,59 | 20.884,59 | | |
| 1411 | Smaltimento rifiuti nocivi | 337.807,43 | 259.453,29 | 78.354,14 | |
| 1412 | Utenze telefoniche | 225.861,65 | 196.388,74 | 29.472,91 | |
| 1413 | Energia elettrica, gas, riscaldamento ed acqua | 3.468.080,55 | 2.176.921,66 | 1.291.158,89 | |
| 1414 | Altre Utenze e canoni | 877.243,00 | 617.485,56 | 259.757,44 | |
| 1415 | Manutenzione ordinaria e riparazioni di immobili | 1.036.967,61 | 776.734,87 | 260.232,74 | |
| 1416 | Manutenzione ordinaria e riparazioni di apparecchiature | 2.589.499,76 | 844.846,46 | 1.744.653,30 | |
| 1417 | Manutenzione ordinaria e riparazioni di automezzi | 961,00 | 961,00 | | |
| 1418 | Altre spese di manutenzione ordinaria e riparazioni | 239.907,59 | 52.193,60 | 187.713,99 | |
| 1419 | Servizi ausiliari, traslochi e facchinaggio | 1.193.825,61 | 893.141,15 | 300.684,46 | |
| 1420 | Locazioni | 128.636,14 | 128.636,14 | | |

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I SPESE CORRENTI | TITOLO II SPESE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 1421 | Noleggi e spese accessorie | 242.906,23 | 106.271,10 | 136.635,13 | |
| 1422 | Leasing operativo ed altre forme di locazione | 12.100,00 | | 12.100,00 | |
| 1423 | Licenze software | 252.411,05 | 6.580,68 | 245.830,37 | |
| 1424 | Spese per pubblicità | 277.353,62 | 443,61 | 276.910,01 | |
| 1426 | Spese correnti per brevetti | 152.256,98 | 130.106,52 | 22.150,46 | |
| 1499 | Altre spese per servizi | 3.885.419,57 | 1.005.633,44 | 2.879.786,13 | |
| 2101 | Dottorato di ricerca | 503.517,09 | 17.191,77 | 486.325,32 | |
| 2103 | Borse di studio | 1.861.597,19 | 59.999,41 | 1.801.597,78 | |
| 2104 | Studi, consulenze e indagini per attività di ricerca | 690.710,07 | 209.019,82 | 481.690,25 | |
| 2105 | Organizzazione manifestazioni e convegni | 300.074,82 | 57.503,46 | 242.571,36 | |
| 2199 | Altre uscite per prestazioni istituzionali | 180.743,15 | 95.451,15 | 85.292,00 | |
| 2201 | Trasferimenti correnti allo Stato | 985.894,88 | 985.894,88 | | |
| 2203 | Trasferimenti correnti alle Regioni | 303.082,67 | | 303.082,67 | |
| 2205 | Trasferimenti correnti a Province | 24,00 | | 24,00 | |
| 2209 | Trasferimenti correntia Aziende sanitarie | 620.330,93 | 10.000,00 | 610.330,93 | |
| 2210 | Trasferimenti correnti a Aziende ospedaliere | 1.295.035,06 | 4.699,23 | 1.290.335,83 | |
| 2211 | Trasferimenti correnti a Aziende ospedaliero-universitarie | 126.631,03 | 17.202,00 | 109.429,03 | |
| 2212 | Trasferimenti correnti a Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici | 481.714,82 | 37.857,45 | 443.857,37 | |
| 2213 | Trasferimenti correnti a Istituti Zooprofilattici | 139.702,16 | | 139.702,16 | |
| 2214 | Trasferimenti correnti a altri Enti di ricerca | 1.046.100,27 | | 1.046.100,27 | |
| 2215 | Trasferimenti correnti a Camere di commercio | 35.904,00 | | 35.904,00 | |
| 2218 | Trasferimenti correnti ad Università | 2.691.907,33 | 150.368,25 | 2.541.539,08 | |
| 2289 | Trasferimenti correnti ad altre Pubbliche Amministrazioni | 190.042,30 | | 190.042,30 | |
| 2291 | Trasferimenti correnti alla Unione europea | 1.298.659,43 | | 1.298.659,43 | |
| 2292 | Trasferimenti correnti ad altri Organismi internazionali | 1.796.309,71 | 10.900,00 | 1.785.409,71 | |
| 2293 | Trasferimenti correnti ad Imprese pubbliche | 86.774,82 | | 86.774,82 | |
| 2294 | Trasferimenti correnti ad Imprese private | 385.484,75 | | 385.484,75 | |
| 2295 | Trasferimenti correnti ad Istituzioni sociali private | 140.500,00 | 10.000,00 | 130.500,00 | |
| 2401 | IRAP | 7.104.449,80 | 6.023.831,48 | 1.080.618,32 | |
| 2402 | IRES | 59.012,00 | 59.012,00 | | |
| 2403 | I.V.A. | 609.373,91 | 439.503,73 | 169.870,18 | |
| 2406 | Altri tributi | 33.596,44 | 28.273,44 | 5.323,00 | |
| 2501 | Restituzioni e rimborsi vari | 70.216,23 | 60.820,17 | 9.396,06 | |
| 2503 | Rimborsi spese per personale comandato | 543.137,98 | 543.137,98 | | |
| 2601 | Uscite di realizzo entrate | 573,40 | | 573,40 | |
| 2602 | Oneri vari straordinari | 225,14 | 225,14 | | |
| 2699 | Altre spese correnti non classificabili | 170.452,08 | 6.283,20 | 164.168,88 | |
| **TOTALE** | | **159.748.693,36** | **115.161.679,66** | **44.560.283,86** | **26.729,84** |

**TITOLO II - SPESE IN CONTO CAPITALE**

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I SPESE CORRENTI | TITOLO II SPESE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 5102 | Acquisizione di fabbricati residenziali | 106.812,22 | | 106.812,22 | |
| 5104 | Materiale bibliografico | 822.864,22 | 821.973,46 | 890,76 | |
| 5201 | Beni mobili, macchine e attrezzature | 2.698.051,68 | 90.349,71 | 2.607.701,97 | |
| 5209 | Altre immobilizzazioni tecniche | 301,32 | 301,32 | | |
| 5609 | Trasferimenti per investimentiIn Aziende sanitarie | 13.080,00 | | 13.080,00 | |
| 5610 | Trasferimenti per investimenti a Aziende ospedaliere | 19.742,14 | | 19.742,14 | |
| 5612 | Trasferimenti per investimenti a Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici | 18.000,00 | | 18.000,00 | |
| 5614 | Trasferimenti per investimenti a altri Enti di ricerca | 987.880,83 | 815.894,53 | 171.986,30 | |
| 5692 | Trasferimenti per investimenti ad altri Organismi internazionali | 750,42 | | 750,42 | |
| 5694 | Trasferimenti per investimenti ad Imprese private | 14.041,76 | | 14.041,76 | |
| **TOTALE** | | **4.681.524,59** | **1.728.519,02** | **2.953.005,57** | |

**TITOLO IV - PARTITE DI GIRO**

| | | | Importo e Titolo Contabilità ISS | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Codice SIOPE | DESCRIZIONE CODICE SIOPE | Importo Siope | TITOLO I SPESE CORRENTI | TITOLO II SPESE IN CONTO CAPITALE | TITOLO IV PARTITE DI GIRO |
| 8101 | Ritenute erariali | 19.871.225,40 | | | 19.871.225,40 |
| 8101 | Ritenute erariali | 1.620,77 | | 1.620,77 | |
| 8102 | Ritenute previdenziali e assistenziali al personale | 8.650.829,71 | | 1.851,81 | 8.648.977,90 |
| 8103 | Altre ritenute al personale per conto di terzi | 1.197.619,74 | | | 1.197.619,74 |
| 8104 | Anticipazione di fondi economali | 355.000,00 | | | 355.000,00 |
| 8105 | Versamenti per la costituzione di depositi a cauzione | 30,00 | | 30,00 | |
| 8107 | Versamenti all Erario di altri tributi | 2.360,04 | | 2.360,04 | |
| 8999 | Altre Partite di giro | 87.600.000,00 | | | 87.600.000,00 |
| **TOTALE** | | **117.678.685,66** | | **5.862,62** | **117.672.823,04** |

**IL DIRETTORE DELL'UFFICIO I – R.E.**
**Dott. Francesco Barnato**

€ 48,80