

Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori

Le principali attività del Reparto sono:

- sviluppo di linee guida per supportare i processi di accreditamento dei laboratori di prova operanti in conformità alla normativa volontaria, ai principi della BPL per l'attuazione del Regolamento REACH in materia di sostanze chimiche;
- elaborazione di procedure, sviluppo di metodi di prova, linee guida in materia di sistemi di gestione per la qualità, approcci metodologici innovativi, validazione dei metodi, stima dell'incertezza di misura, riferibilità delle misure e controllo di qualità interno ed esterno;
- formazione in materia di sistemi di gestione per la qualità di laboratori operanti ai fini della salute umana, sicurezza alimentare, controllo delle sostanze chimiche secondo le norme e le disposizioni legislative vigenti.

Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:

- gestione delle problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del Regolamento REACH;
- valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- consulenza sugli obblighi specifici e valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;
- consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contributo per la definizione di proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA, in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale per gli aspetti di competenza;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività e sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipazione alle attività OECD sui biocidi;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei dispositivi medici;
- attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;

- attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari;
- parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell’Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Le principali attività del Reparto sono:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell’Agenzia europea ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana con propri esperti;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa ai lavori di commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e alla stesura di linee-guida e documenti per l’applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro con un proprio esperto;
- partecipa ai lavori del network dell’agenzia *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) con propri esperti;
- partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
- effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all’Italia;
- effettua la valutazione del pericolo per l’ambiente delle sostanze assegnate all’Italia in collaborazione con APAT;
- esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
- esamina la valutazione del pericolo per l’ambiente effettuata dagli altri Stati membri;
- definisce le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione, per le sostanze affidate all’Italia;
- definisce per le sostanze affidate all’Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l’ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione in collaborazione con APAT;
- definisce le proposte di classificazione armonizzata per la salute umana;
- contribuisce a definire proposte per l’informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni;
- prepara i dossier Allegato VX per la classificazione armonizzata di sostanze nuove e per la revisione di sostanze già incluse nel Regolamento CLP;
- assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell’ECHA;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l’ECHA per gli aspetti di competenza;
- gestisce i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell’ECHA e alla piattaforma RIPE per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni con l’Agenzia europea supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni;

- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* CLP nazionale per gli aspetti di competenza e partecipa con propri esperti ai lavori del gruppo *Helpnet* – piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati;
- gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifici, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche;
- esplica attività sperimentale mirata allo studio dell'alcolismo, in particolare dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipazione alle attività ispettive BPL;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.

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 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 *Voluntary 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 DM 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 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 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.

Descrizione dei Reparti

Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto Prodotti Biologici (RPB) è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il Reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta dall'RPB consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *batch release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee-guida del network europeo dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, l'RPB svolge attività di *testing* e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale del RPB svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC, o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, l'RPB partecipa ai programmi di sorveglianza *post-marketing* nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Infine, il personale del RPB, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, l'RPB partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). L'RPB, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV e HBV.

L'RPB, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della *proficiency* dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV e HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto Vaccini batterici è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato AIFA, così come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 15 – *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi dall'EDQM ed è Responsabile del progetto *Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o dall'EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini Virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey NeuroVirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *batch release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/6/2002 Ministero Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo *post marketing*, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo *post marketing* su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi

internazionali promossi dall'EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC (*Mutant Analysis by PCR and Restriction Enzyme Cleavage*), una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue, in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute in Italia, per il mantenimento dello status di Paese *polio-free*, secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di paralisi flaccide acute in Italia e di otto Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) e è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle paralisi flaccide acute, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute, la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto Vaccini virali partecipa anche a studi collaborativi internazionali e *proficiency test* organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il CNMR viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7/7/2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

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

Resoconto attività 2013

Reparto Test genetici

- Attività CEQ test genetici *Gazzetta Ufficiale* n. 199 (28/08/2009)
 - gennaio 2013: invio ai laboratori dei risultati dell'VIII turno di Controllo Esterno di Qualità (CEQ); 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 e 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 (http://www.emqn.org/emqn/About_EMQN).
- **Interrogazioni parlamentari**
Nel corso dell’anno sono state date risposte a tre interrogazioni parlamentari fatte dall’on. Reguzzoni riguardanti la sindrome di Poland (dr.ssa Giovanna Florida), le talassemie (dr.ssa Giovanna Florida), la spondilite anchilosante.

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

- **Attività di ricerca**
L’attività di ricerca svolta nel corso del 2013 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. Tuttavia, 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 e 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, differenzialmente 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 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 *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 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, 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.

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" (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 inserito 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.euoplanproject.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 e 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.

– **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 e 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.)**

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 (www.storeproject.eu), 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:
 - o Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell’RNMR.
 - o Realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi.
 - o Valutazione della fattibilità di integrare l’RNMR con altri flussi informativi nazionali
 - o 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 WP 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 e 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 e 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 e 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 e istituzioni:

- Telefono Verde Malattie Rare: istituito il febbraio 2008 presso il CNMR, 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 e 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, ecc.).
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 e internazionali sopradescritti.
- L'attività di ricerca sulle basi molecolari nel 2013 è stata incentrata sulle malattie rare o su patologie ad esse correlate, e i risultati hanno prodotto varie pubblicazioni internazionali.

Reparto dei 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