

179/2012 convertito in Legge 221/2012 e che tale deliberazione ha consentito l'adozione del relativo decreto del Presidente dell'Istituto volto a modificare, nel senso imposto dalla normativa in parola, l'art.55 del suddetto Regolamento.

Per quanto concerne gli adempimenti in materia di amministrazione aperta (art. 18 del Decreto Legge 22 giugno 2012, n. 83), si segnala come l'Ente abbia provveduto a rendere disponibile, sul proprio sito istituzionale, una elenco degli ordini e dei contratti stipulati, con un formato digitale conforme con quanto previsto dalla citata disposizione.

Per quanto attiene alla specifica competenza dell'Ufficio III, si è provveduto a realizzare un "database" contenente le informazioni di specifica competenza e, in particolare:

contratti di appalto pubblico stipulati previo esperimento di una procedura ad evidenza pubblica ovvero stipulati con procedura negoziata, nei limitati casi in cui tale procedura risulta ammissibile, ovvero con procedura in "economia" e, da ultimo, attraverso il sistema delle convenzioni e del Mercato elettronico della P.A..

Alla attività dell'Ufficio III RE, così come sopra riassunta, si è aggiunta la collaborazione con l'Ufficio I RE e con l'Ufficio V RE, al fine di garantire la osservanza delle prescrizioni della norma di Legge, con particolare riferimento agli ordini effettuati dalle strutture scientifiche in cui l'Istituto si articola.

Le attività in questione sono state realizzate fino alla abrogazione del citato art. 18 della norma in commento, avvenuta con la introduzione del DL.vo n. 33/2013, che, come noto, ha riformato gli obblighi di pubblicità cui sono tenute le Amministrazioni dello Stato, e modificato le modalità per assicurare la trasparenza in tema di ordini e di contratti.

Nel corso del 2013, inoltre, è continuata l'attività volta al contenimento della spesa per l'acquisto di beni e servizi attraverso l'incremento del ricorso alle convenzioni CONSIP e al mercato elettronico della PA.

Di conseguenza, mediante l'adesione a numerose convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., si è ottemperato al disposto normativo sopracitato.

In particolare l'Istituto sta garantendo l'approvvigionamento di buoni pasto per i dipendenti attraverso una convenzione stipulata dalla CONSIP medesima, come pure si è assicurata la disponibilità di macchine fotocopiatrici tramite la convenzione all'uopo predisposta dalla CONSIP.

Analogamente sono assicurate da convenzioni CONSIP le forniture/servizi di seguito indicati tutte attivate o rinnovate nel corso del 2013:

- telefonia fissa e mobile;
- energia elettrica;
- gas;
- servizio di *facility management* per gli immobili dell'ente;
- gestione delle trasferte di lavoro del personale dipendente.

Si specifica, altresì, che in ossequio alla disposizione contenuta nell'art.7, comma 2, della Legge n.94/2012 di modifica del comma 450, art.1 della Legge n.296/2006, come adeguato dalla Legge di stabilità 2013 (Legge n.228/2012) secondo cui – secondo periodo – "Fermi restando gli obblighi e le facoltà previsti al comma 449 del presente articolo, le altre amministrazioni pubbliche di cui all'articolo 1 del decreto legislativo 30 marzo 2001, n.165, per gli acquisti di beni e servizi di importo inferiore alla soglia di rilievo comunitario sono tenute a fare ricorso al mercato elettronico della pubblica amministrazione ovvero ad altri ad altri mercati elettronici istituiti ai sensi del medesimo art.328 ovvero al sistema telematico messo a disposizione dalla centrale regionale di riferimento per lo svolgimento delle relative procedure". Di conseguenza, nel corso del 2013 si è costantemente provveduto, per quanto di competenza, alla previa escussione del mercato elettronico della Pubblica Amministrazione, accertando in via preliminare che la previa escussione del Me.Pa non avesse alcun riscontro positivo.

Solo dopo aver posto in essere le verifiche suddette si è proceduto ad acquisizioni di beni e servizi fuori del Me.Pa. Ad ogni buon conto, si fa presente che nel corso del 2013 è notevolmente aumentato il numero di acquisizioni di beni e servizi poste in essere tramite il ricorso al Me.Pa visto che le stesse sono state 56 solo per quanto concerne gli ordinativi diretti di acquisto (OdA).

Sul versante della tempestività dei pagamenti ai fornitori, si è garantito il rispetto dei termini imposti dalla normativa di settore.

In estrema sintesi, si sottolinea come le tempistiche di pagamento nel 2013 siano state in linea con il termine di 60 gg. dall'emissione della fattura nella misura del 97,68%, un dato che risulta migliore di quello registrato in relazione al periodo precedente. Si fa presente, ad ogni buon conto, che le fatture pagate entro 30 giorni dalla loro emissione hanno rappresentato il 94,11% del totale.

La percentuale residua (pari al 2,32%) di pagamenti con tempi superiori a 60 giorni è da considerarsi assolutamente fisiologica attesa anche la particolarità di alcune forniture di interesse dell'Ente, e tenuto conto che, nel periodo di riferimento, sono state liquidate circa n.1750 fatture.

#### **Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti**

Tramite l'Ufficio IV RE, Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, l'Istituto, nel corso del 2013, ha continuato a gestire, in qualità di coordinatore, i progetti approvati, all'interno della collaborazione con il Ministero della Salute, dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2010 (nove nuovi progetti di Ricerca Finalizzata per un finanziamento complessivo di € 3.400.000,00 e quattro progetti rivolti ai Giovani Ricercatori per un finanziamento complessivo di € 1.500.000,00). Per quanto attiene i finanziamenti AIRC, a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori dell'Istituto alla *Call for proposal* 2012, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato il finanziamento di n. 14 progetti di ricerca, per un finanziamento complessivo per l'anno 2013 di € 1.195.000,00.

Inoltre, nel corso del 2013, con riferimento alla cooperazione e allo sviluppo, si è continuato nella gestione dell'accordo stipulato nel 2008 con la DGCS del MAE, per la realizzazione in Sudafrica di una sperimentazione clinica di fase II del vaccino TAT, sviluppato dall'Istituto, nella lotta all'HIV/AIDS, nonché all'assistenza tecnica e formazione delle risorse umane locali necessarie in Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione dell'infezione da HIV.

Per quanto riguarda il coordinamento del Programma straordinario oncologico nazionale (cd ACC), nel corso del 2013 si è conclusa la fase relativa alla rendicontazione finanziaria del finanziamento concesso al Ministero della Salute per un importo pari ad euro 30.000.000,00. Questa fase ha comportato: il supporto alle numerose unità esterne che collaborano allo stesso sulle regole di rendicontazione, la raccolta e gestione di tutti i documenti e informazioni inviate, l'assemblamento, in un unico documento, di tutte le spese sostenute.

Nel 2013 è, inoltre, proseguita la partecipazione dell'Istituto ai finanziamenti dei vari programmi europei di cui i più importanti sono il 7<sup>th</sup> *Framework Programme* e il *Second Programme of Community Action in the Field of Health* (2008-2013). L'Ufficio ha continuato a sostenere i ricercatori nella stesura delle richieste di finanziamento utilizzando, sempre di più, parametri tipici della contabilità analitica e stipulando nell'anno 2013 gli ultimi 8 contratti. In particolare nelle ultime call l'Istituto è risultato vincitore di un coordinamento di un progetto FP7 che ha visto l'ufficio coinvolto sia nella fase di stesura del budget e predisposizione dei documenti necessari, sia nella gestione delle prime fasi di esecutività del progetto anche

attraverso la gestione dei rapporti con i partner stranieri. Durante il mese di settembre è iniziata la comunicazione da parte della Commissione europea delle nuove regole di gestione del nuovo programma comunitario di ricerca e sviluppo “HORIZON 2020”. Il personale dell’ufficio è stato quindi coinvolto nella formazione sulle nuove regole attraverso una analisi continua dei documenti presentati dalla Commissione on line sul sito del programma. È proseguita anche la gestione dei due grandi progetti europei TRAIN e EPISOUTH plus. Il primo, avente l’ambizione di coordinare la mobilità transnazionale dei ricercatori europei, ha visto coinvolti il personale dell’Ufficio nel conferimento di altre 14 borse studio annuali su tematiche riguardanti l’oncologia. Tra le varie attività svolte nel 2013, è proseguito il supporto alla partecipazione dell’ISS nella creazione di strutture di eccellenza permanenti (EATRIS-BBMRI-ECRIN) o nella creazione di Joint Research Unit (GARR) per unire al meglio le conoscenze preesistenti e ottenere maggiori possibilità di finanziamento. Oltre a partecipare alla stesura degli statuti delle nuove infrastrutture, l’ufficio si è occupato anche della revisione degli accordi da stipulare con gli enti afferenti alla rete nazionale soprattutto per quanto riguarda la rete italiana di EATRIS cioè IATRIS.

Nel 2013 si è ampliata anche la tipologia di finanziamenti europei attraverso la stipula di contratti con l’EFSA che ha finanziato 3 nuovi progetti di cui in uno di essi l’Istituto è coordinatore e per il quale l’ufficio ha supportato il responsabile scientifico nelle varie fasi giuridico-amministrative.

Tra le attività svolte dall’Ufficio IV rientra anche la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione (nel 2013 circa 55 unità) nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato (a fine 2013 circa 465 unità), con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto poi ricorso alla concessione di borse di studio (nel 2013 circa 92 unità) a seguito di pubblica selezione, i cui oneri finanziari ricadono su specifici progetti di ricerca.

Occorre menzionare altre esperienze che vedono coinvolto l’Istituto a diverso titolo: finanziamento indiretto di borse per dottorato universitario, attivazione di tirocini che vedono l’Istituto quale ente ospitante e un ridottissimo numero di prestazioni professionali con conseguente gestione fiscale.

Infine, si rappresenta che nel corso del 2013 l’Ufficio IV ha continuato a porre in essere gli adempimenti connessi con l’attività brevettuale, gestendo il portafoglio delle invenzioni brevettate dall’Istituto. L’Ufficio, infatti, ha dato supporto agli inventori, adoperandosi anche al fine di attrarre partners industriali per la commercializzazione e la diffusione delle invenzioni messe a punto nei laboratori ISS. Si è, inoltre, provveduto a consolidare alcune collaborazioni per la ricerca scientifica con importanti atenei italiani e stranieri (prima fra tutti, in termini di fecondità, la *George Mason University*), come pure gli accordi di licenza sottoscritti con partners italiani ed esteri per il trasferimento tecnologico delle proprietà intellettuali.

## **Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico**

Le aree di intervento che nel corso del 2013 hanno visto l’impegno dell’Ufficio V RE sono state: contabilità, presenze, trasparenza, accesso ai documenti amministrativi, privacy e assistenza software e hardware.

Le procedure di servizio gestite riguardano il sistema contabile (SCI, Sistema Contabile Integrato) l’area delle presenze (Term&Talk, Time@Web, Stop&Go e Time Work).

In materia di trasparenza è rilevante l’attuazione dell’art. 18 del DL 83/2012 con la pubblicazione di un link nella homepage del sito ISS, “Amministrazione aperta”.

L'entrata in vigore del DL.vo 33/2013 ha comportato poi l'allestimento del nuovo sito web ISS "Amministrazione trasparente", con la pubblicazione ancora più analitica e dettagliata delle informazioni rispetto alla vecchia normativa sulla trasparenza.

Piano delle Performance per il triennio 2013-2015, Relazione sulla Performance per l'anno 2012 e Validazione dell'OIV sono stati redatti e pubblicati sia sul sito web ISS che in quello denominato "Portale della Trasparenza" predisposto dalla CIVIT (ora ANAC), al quale l'ISS ha aderito a seguito del ricevimento delle credenziali da parte di codesta amministrazione.

L'Ufficio V ha continuato anche nel 2013 la sua azione di supporto in materia di accesso ai documenti amministrativi e ha garantito l'assistenza tecnica software e hardware a tutta l'utenza amministrativa e a quella tecnico-scientifica che ne ha fatto richiesta.

Nel corso del 2013 è stata, inoltre, apportata e quindi pubblicata in G.U. una modifica al "Regolamento dei dati sensibili e giudiziari" dell'ISS, che riguarda la scheda n. 4 "Attività di ricerca statistica e scientifica e il Modulo per i progetti di ricerca che trattano dati personali".

## **Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori**

Anche nell'anno 2013 la Direzione Generale ha perseguito uno degli obiettivi fondamentali prefissati negli anni precedenti, concentrando l'attenzione nel perfezionamento del sistema a garanzia della sicurezza e della salute dei lavoratori e sull'ammodernamento strutturale.

Si riporta di seguito la relazione dell'attività effettuata dal Dirigente della Unità di Gestione Tecnica nel periodo gennaio-aprile 2012. Successivamente, in seguito all'avvicendamento nella responsabilità dell'Ufficio si è avuto un inevitabile rallentamento, con un'attività tendenzialmente tesa all'ordinaria amministrazione.

Nel corso dei primi quattro mesi del 2013 l'attività della GTPSL è consistita nel controllo e nel monitoraggio dei contratti di appalto già avviati nel corso del 2011 e questo sia per ciò che attiene ai lavori di manutenzione e i principali contratti di manutenzione degli impianti e sia per ciò che ha riguardato l'attività del Servizio Prevenzione e Protezione. In particolare per quanto riguarda i lavori:

- Sono stati avviati e firmati i contratti relativi alle manutenzione dei principali impianti presenti in ISS e in particolare il contratto per la manutenzione degli impianti idraulici e il contratto per la manutenzione delle cabine elettriche.
- Nel febbraio del 2012 si è provveduto alla aggiudicazione provvisoria del contratto di appalto per la manutenzione degli immobili in ISS così come previsto dall'elenco Annuale dei lavori.
- È stata espletata la procedura di gara per i lavori dell'edificio 36 con aggiudicazione definitiva e inizio dei lavori.
- Sono state avviate le necessarie verifiche sul progetto definitivo di Via delle Messi d'Oro;
- È stata effettuata la validazione del progetto di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori.
- È stato predisposto il progetto definitivo per la ristrutturazione degli impianti elettrici con la relativa validazione del progetto.
- Si è provveduto alla validazione del progetto definitivo ed esecutivo della manutenzione straordinaria dei servizi igienici come previsto dall'elenco annuale dei lavori.
- Sono state completate le procedure per l'affidamento dei lavori per l'edificio 6 a (ottenimento dei pareri necessari).
- È stato firmato il contratto per la manutenzione di tutti gli impianti frigoriferi presenti in ISS.

- È stato firmato il contratto per lo smaltimento dell'amianto in ISS e in particolare oltre a diversi manufatti presenti in varie zone dell'ISS, si è provveduto allo smaltimento e all'incapsulamento dell'amianto nel locale denominato "Giardino d'Inverno".
- Sono stati eseguiti dei lavori di manutenzione straordinaria nel giardino dell'I.S.S. con una ristrutturazione anche degli impianti di irrigazione e di funzionamento delle principali fontane presenti nel giardino.
- È stato consegnato il progetto definitivo per la manutenzione straordinaria e il restauro della facciata dell'edificio principale di Viale Regina Elena, 299 così come previsto dall'elenco annuale dei lavori per il 2012.
- Sono state indette le procedure di gara per l'affidamento dei lavori di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori e per la manutenzione straordinaria dei servizi igienici ambedue interventi previsti nel programma di interventi finalizzati alla messa a norma ai sensi del DL.vo 81/2008 dell'I.S.S. finanziato dal Ministero della Salute.
- È stata verificata la progettazione per la manutenzione straordinaria del locale Centrale Termica presente in ISS.

Per quanto riguarda il Servizio Prevenzione e Protezione sono stati avviati i contratti stipulati nel corso dell'anno precedente e in particolare:

- Sono stati fatti i primi incontri organizzativi per l'avvio delle visite mediche previste dal DL.vo 81/2008 con il nuovo appaltatore definito a mezzo di convenzione Consip.
- È stato avviato il servizio di medici competenti in coordinamento con l'Esperto Qualificato e il nuovo Medico Autorizzato.
- Si è provveduto all'incarico per la definizione delle Deleghe ai sensi del DL.vo 81/2008.

Tra le azioni maggiormente significative in questo settore si evidenzia, tra le altre, l'attività di riclassificazione per la radioprotezione dei lavoratori dell'Ente ad opera del medico autorizzato. È stato implementato il software per la Gestione dei rischi iniziando contestualmente la distribuzione delle autorizzazioni per l'accesso ai vari Dipartimenti, Centri e Servizi, al fine di ottenere un capillare e continuo aggiornamento del Documento di valutazione dei rischi anche grazie alle informazioni immediate e puntuali di cui sono soprattutto i dirigenti e i preposti, quali principali attori del sistema di sicurezza dell'Ente, a disporre. È proseguita altresì l'attività di formazione, informazione e addestramento del personale dell'Ente. È stata espletata un'intera edizione del corso "il rischio in laboratorio: identificazione e prevenzione" effettuato da personale del Servizio Prevenzione e Protezione interno, e destinato soprattutto ai nuovi assunti, ai borsisti, ai tesisti e ai volontari che annualmente frequentano a vario titolo i nostri laboratori. Ben 585 lavoratori sono stati formati sulle metodologie per affrontare e prevenire i rischi connessi all'attività di ricerca espletata nei laboratori dell'Ente. È stata realizzata una prima edizione del corso per gli addetti al primo soccorso nel mese di dicembre.

In tema di gestione delle emergenze si è provveduto alla stesura, dopo il piano di emergenza generale, dei piani di emergenza specifici.

PAGINA BIANCA

**PARTE 3**  
**PROGETTI SPECIALI**

PAGINA BIANCA

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

## Accordo di collaborazione AIFA-ISS

L'AIFA è l'autorità regolatoria italiana responsabile, tra le varie attività, della concessione della autorizzazione alla sperimentazione clinica dei farmaci e dell'Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) dei farmaci ad uso umano. Inoltre, l'AIFA è anche responsabile di una serie di altre attività quali quella di verifica ispettiva delle officine farmaceutiche e quella di sorveglianza dei farmaci prelevati dal mercato in maniera programmata o a seguito di specifiche segnalazioni. Per queste diverse attività da molto tempo l'AIFA ha ritenuto opportuno avvalersi dell'ISS, sia per la consolidata esperienza dei suoi esperti sia per il fatto che esso rappresenta l'OMCL italiano.

In tal senso l'ISS, quale organo tecnico-scientifico dell'SSN, è in possesso di tutti i requisiti di esperienza, professionalità e capacità tecnologica atti a garantire l'idoneo supporto per lo svolgimento di quelle attività tecnico-scientifiche richieste dall'AIFA; tale supporto è fornito secondo accordi condivisi descritti nella Convenzione AIFA-ISS oggetto della presente relazione. Le strutture ISS coinvolte e partecipanti alla Convenzione sono: il CRIVIB, il Dipartimento del Farmaco, il Dipartimento EOMM, il CNESPS, il Servizio Biologico e il Dipartimento BCN. L'ISS predispone annualmente una relazione dettagliata di tutta l'attività svolta che viene trasmessa all'AIFA.

Dal 2002 è in essere anche un processo di Mutuo Riconoscimento per le attività ispettive e per i controlli analitici tra Europa e Canada. In tale processo, a suo tempo e per vari aspetti, venne ovviamente coinvolta anche l'Italia. Uno di questi aspetti, probabilmente il più importante, era costituito dal fatto che, nel sistema ispettivo dell'AIFA, l'ISS riveste il ruolo di *Analytical Capability*, ovvero quello di Laboratorio coinvolto nel controllo analitico dei medicinali. Nell'ambito delle visite, che a suo tempo ebbero luogo in Italia, gli esperti canadesi valutarono l'*Analytical Capability* dell'Istituto anche per quanto riguarda le attività di analisi dei medicinali ad uso umano prelevati dal mercato nell'ambito del *Post Marketing Surveillance Plan* annuale. A seguito di una serie di visite ispettive da parte di team europei e canadesi il processo di mutuo riconoscimento con l'Italia si è concluso positivamente.

### *Attività di valutazione di documentazione*

Nessun medicinale può essere immesso sul mercato senza avere ricevuto l'AIC da parte dell'Autorità Regolatoria rappresentata, a livello Nazionale, dall'AIFA e, a livello Europeo, dall'EMA. Questo obiettivo viene raggiunto mediante la valutazione scientifica dei dati chimico-farmaceutici, biologici, farmaco-tossicologici e clinici che l'industria è tenuta a presentare in un dossier articolato in forma standardizzata a livello europeo (*Common Technical Document*, CTD). Da diversi anni, l'AIFA si avvale di alcune professionalità individuate all'interno dell'ISS per la valutazione dei dati tecnico-scientifici contenuti in tali dossier.

Nello specifico, viene richiesta dall'AIFA al CRIVIB la valutazione tecnico-scientifica di medicinali biologici (quali vaccini batterici e virali per uso umano, immunoglobuline, anticorpi monoclonali, proteine e peptidi ricombinanti, eparine, allergeni, prodotti bioterapeutici e lisati batterici), al Dipartimento del Farmaco quella di medicinali di origine chimica e al Dipartimento EOMM quella di medicinali emoderivati, quali l'albumina, i fattori umani della coagulazione (fattore IX, fattore VIII, fattore X, trombina, antitrombina III, fibrinogeno, complesso protrombinico), il plasminogeno, la colla di fibrina e il plasma umano virus-inattivato e di farmaci oncologici.

In particolare, vengono valutati presso tali strutture i requisiti di qualità e di sicurezza o i dati della sperimentazione non clinica, sia nell'ambito dei processi di concessione di nuove AIC o di loro variazioni a livello nazionale o europeo.

Inoltre, nell'ambito della convenzione, ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fasi II e III, all'ISS viene assegnata la valutazione della qualità dei dati preclinici e del protocollo clinico. Le attività relative alla sperimentazione clinica di Fase I, invece, per le quali l'ISS rappresentava in precedenza l'Autorità Competente, non rientrano nella convenzione suddetta. Attualmente la documentazione tecnico-scientifica relativa a tali sperimentazioni (sebbene esse siano autorizzate dall'AIFA), continua a pervenire in ISS direttamente dai Promotori (attività tariffata). Tale attività è sostenuta da un segreterio tecnico-scientifico, una segreteria amministrativa e un *pool* di esperti afferenti a vari Dipartimenti/Centri dell'ISS (FARM, CRIVIB, EOM, BCN, AMPP, CNMR).

Al Dipartimento EOMM e al CRIVIB viene richiesta inoltre la valutazione dei requisiti di qualità e sicurezza del plasma o derivati del plasma oggetto di richiesta di autorizzazione all'importazione sul territorio nazionale, secondo la normativa vigente.

Per quanto riguarda l'aspetto delle terapie avanzate, il Reparto di Terapia Genica e Cellulare del Dipartimento BCN è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali prodotti medicinali, come definiti nel Regolamento 1394/2007/EC. Gli esperti del Reparto forniscono all'AIFA pareri sugli aspetti di qualità e di preclinica per le autorizzazioni a studi clinici di fase II e III relativamente a tali prodotti.

Per quanto riguarda i radiofarmaci, il Dipartimento del Farmaco è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali medicinali. Gli esperti del Dipartimento partecipano a un gruppo di lavoro AIFA dedicato alla valutazione di radiofarmaci sugli aspetti di qualità e di clinica. Forniscono pareri per la valutazione nell'ambito di concessione di AIC e ammissibilità alla sperimentazione clinica relativamente a tali prodotti.

Inoltre, molti esperti dell'ISS sono coinvolti dall'AIFA, per la loro professionalità, nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice* richiesti a livello europeo (EMA) o a livello nazionale.

In ottemperanza al DL del Ministero della Salute 28 dicembre 2000, in recepimento della Direttiva 1999/82/CE, i titolari e i richiedenti di AIC di medicinali sono tenuti a dimostrare che i loro prodotti rispettino i requisiti di sicurezza per quanto concerne i rischi di trasmissione delle EST. La documentazione a supporto di tali requisiti è valutata, quando richiesta, dal Gruppo GESTISS, una struttura interdipartimentale che riunisce expertise scientifiche diverse e che fornisce un parere tecnico-scientifico all'AIFA per tutto ciò che riguarda le problematiche relative alle EST.

Infine, sempre nell'ambito dell'accordo con AIFA, il CNESPS svolge attività di valutazione degli studi clinici relativi alla dimostrazione di efficacia di vaccini batterici e vaccini virali nelle fasi di registrazione a livello nazionale o europeo anche nell'ambito delle Procedure Centralizzate condotte presso l'EMA. Il CNESPS collabora con l'AIFA anche per una serie di attività di farmacovigilanza dei vaccini e coordina il monitoraggio delle reazioni avverse di prodotti di origine naturale (integratori, prodotti a base di erbe).

#### *Attività di controllo*

I medicinali immessi in commercio sono sottoposti, secondo una pianificazione annuale di Farmacosorveglianza gestita dall'AIFA, al monitoraggio della loro qualità, sicurezza ed efficacia. Per lo svolgimento di parte di tale attività, l'AIFA si avvale del supporto tecnico dell'ISS in quanto, in base all'art. 30 del DL.vo 219/2006, l'ISS è l'OMCL in Italia. In tale ambito il CRIVIB, il Dipartimento del Farmaco, il Dipartimento EOMM e il Servizio Biologico sono direttamente coinvolti nell'attività di monitoraggio *Post-Marketing* per il controllo dei medicinali chimici, immunobiologici (vaccini batterici e virali e immunoglobuline), emoderivati (albumina, fattori della coagulazione, antitrombina III, plasma umano inattivato) e medicinali sterili.

Annualmente, le strutture dell'ISS coinvolte in questa attività, su richiesta dell'AIFA propongono un elenco dei prodotti commercializzati sul territorio nazionale da sottoporre a controllo analitico sulla base di indicatori di qualità e sicurezza prestabiliti.

Molte attività analitiche comportano lo sviluppo e la convalida di specifici metodi dedicati e sono obbligatoriamente svolte dall'ISS nell'ambito di un Sistema di Assicurazione di Qualità, in accordo a norme internazionali (norma ISO/IEC 17025). Tale attività di farmacovigilanza è svolta anche a livello europeo, dove l'ISS partecipa alla sorveglianza dei prodotti immessi sul mercato attraverso procedure centralizzate (*Centrally Authorized Products, CAP*); tale attività viene condotta nell'ambito del network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Sempre nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza, in particolare nell'ambito dell'attività analitica condotta per AIFA, l'ISS esegue analisi di laboratorio su specifici lotti di farmaci in seguito a segnalazioni di difetti o presenza di corpi estranei. Tale attività viene anche estesa al contrasto alla contraffazione farmaceutica e come attività sollecitata da segnalazioni di inefficacia e/o di reazioni avverse, in relazione sia ai farmaci chimici che biologici.

In questo contesto opera anche il Servizio Biologico, che esegue in particolare il saggio di sterilità, il saggio per la ricerca delle endotossine batteriche e il saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni, sia su medicinali, sia su dispositivi medici (in quest'ultimo caso anche al di fuori dell'accordo con l'AIFA). Queste attribuzioni sono state stabilite dal DM n 528 del 21/11/1987 e mantenute in vigore nel regolamento dell'ISS. Tutti i saggi analitici menzionati in questa relazione vengono svolti dalle strutture dell'ISS ovviamente a seguito di richiesta dell'AIFA, cui la convenzione e dunque il presente rapporto sono associate.

Tuttavia, occorre sottolineare che le stesse attività possono anche essere svolte su richiesta del Ministero della Salute e dell'Autorità Giudiziaria al fine di verificare la qualità dei prodotti prelevati sul territorio nazionale nell'ambito delle attività di farmacovigilanza anche a seguito di ispezioni alle industrie produttrici di farmaci e/o a supporto degli eventi di *Rapid Alert* segnalati dagli organi competenti.

#### *Attività ispettiva*

La qualità e, indirettamente, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale viene tenuta sotto controllo anche a livello di produzione presso le officine farmaceutiche attraverso visite ispettive effettuate da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. Lo scopo delle ispezioni è la verifica dell'applicazione delle norme GMP nonché il rispetto delle leggi nazionali e europee da parte delle aziende produttrici.

L'ISS svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA. L'attività è inclusa nell'Accordo di Collaborazione con AIFA e riguarda le ispezioni alle officine di produzione di medicinali (Prodotto Finito) e alle officine produttrici di API, situate su territorio nazionale o extraeuropeo.

In ISS tale attività è coordinata dal Direttore del CRIVIB. L'attività si esplica nella effettuazione delle ispezioni da parte degli ispettori ISS, e nel reclutamento di nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale ISS. Il personale, per partecipare alle ispezioni, deve partecipare e superare i corsi di formazione interni ed esterni all'ISS e all'AIFA. In appoggio agli ispettori, talvolta, partecipano anche "esperti di prodotto" dell'ISS.

Tutti gli esperti e gli ispettori partecipano alle riunioni indette da AIFA su molteplici tematiche legate alla qualità dei farmaci.

#### *Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iper-reattività (ADHD)*

L'AIC del metilfenidato in Italia, dispensabile dall'SSN, rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta da ADHD. Il monitoraggio ha lo scopo di garantire l'accuratezza della prescrizione, la sicurezza d'uso e verificare il beneficio della terapia, nonché l'adesione alla stessa da parte dei pazienti (*compliance*) nel medio e lungo periodo.

In risposta a queste esigenze è stato istituito un apposito “Registro Italiano del Metilfenidato” per i soggetti affetti da ADHD, coordinato dal Dipartimento del Farmaco in collaborazione con l’AIFA, la Conferenza Permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano e la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute. Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di Riferimento) per garantire l’accuratezza diagnostica ed evitare l’uso improprio del medicinale. Ha l’obiettivo di costituire una banca dati anonima, allocata presso l’ISS, che ne è responsabile. Il fine è l’armonizzazione della gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei Neuro Psichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall’ISS.

### **Resoconto attività 2013**

Nel corso del 2013 tutte le strutture ISS coinvolte nella Convenzione hanno svolto le attività di controllo e valutazione di competenza precedentemente indicate.

#### *Attività di valutazione*

Sono stati espletati da tutti i gruppi coinvolti nella convenzione un numero considerevole di pareri richiesti dall’AIFA per i prodotti di competenza. La valutazione per alcuni di essi è ancora in fase interlocutoria, spesso per la complessità dell’argomento. Nel corso dell’anno è notevolmente aumentata, per tutte le strutture coinvolte, l’attività di valutazione di dossier di prodotti nell’ambito di Procedure Centralizzate a livello europeo soprattutto in quelle per cui l’Italia rappresenta il Paese di riferimento per il coordinamento a livello europeo.

Molti esperti dell’ISS sono stati coinvolti dall’AIFA per la loro professionalità nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice*, prevalentemente relativi ai medicinali biotecnologici. È notevolmente aumentata la richiesta di pareri da parte di AIFA sulla parte di qualità di dossier di medicinali da impiegare in sperimentazioni di fase III coordinate a livello europeo. Sono stati anche forniti numerosi pareri per l’autorizzazione all’importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell’art. 5 del DM 12 aprile 2012.

Infine, sono state condotte importanti attività nel settore dei vaccini, dove l’ISS è stato chiamato nell’ambito della convenzione a valutare la parte clinica di vaccini sottoposti a Procedure Centralizzate, i documenti relativi a misure di Follow-Up (FUM) e a obblighi da assolvere dopo la registrazione (SOBs).

#### *Attività di controllo analitica*

Nell’ambito dell’attività di controllo della Convenzione AIFA-ISS sono stati effettuati da parte del Dipartimento del Farmaco accertamenti analitici su circa 150 lotti di medicinali sia nell’ambito del programma di controllo annuale, sia per l’indagine a seguito di segnalazioni di difetti, presenza di corpi estranei, reazioni avverse e inefficacia, sia per la lotta alla contraffazione.

Al CRIVIB sono state richieste circa 60 analisi di laboratorio su medicinali immunobiologici e il Dipartimento EOMM ha effettuato controlli analitici di 18 lotti di medicinali emoderivati secondo il Programma di Controllo Annuale.

Per quanto riguarda il Servizio Biologico, nel corso del 2013, oltre alle analisi eseguite per i casi di segnalazione, sono stati posti al controllo 25 lotti di specialità medicinali sterili iniettabili, per un totale di 758 unità di campione ed è stata individuata una specialità medicinale, non sterile, per la quale è stato disposto il recall su territorio nazionale e internazionale.

Le attività di verifica periodica del Servizio Biologico sono state condotte nei tempi previsti.

#### *Attività ispettiva*

Nel corso del 2013, nell’ambito dell’Accordo di Collaborazione AIFA-ISS, sono state eseguite 64 Ispezioni a ditte che producono API e Prodotto Finito.

Negli ultimi anni, gli Uffici GMP e API dell'AIFA, hanno inviato all'ISS l'elenco delle ispezioni da effettuare nel mese successivo. Vengono così individuate e segnalate le disponibilità degli Ispettori ISS all'AIFA per l'organizzazione dei *team* ispettivi che effettueranno le ispezioni necessarie.

Nell'ambito dell'organizzazione delle attività ispettive, sempre maggiore attenzione è stata fornita alla qualifica dell'ispettore e al passaggio delle figure dal livello di "Osservatore" a quello di "Ispettore Junior" e successivamente a quello di "Ispettore Senior". Il reale valore aggiunto dell'attività ispettiva nell'ambito dell'Accordo di collaborazione con AIFA è dato dal fatto che con la continua progressione da Osservatore a Ispettore Senior si eleva il numero totale di ispettori che possono operare come *Team Leader* e dunque aumenta il numero di ispezioni che possono essere effettuate per mese.

#### *Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)*

Nel corso del 2013 sono stati iscritti nel registro 387 nuovi bambini e adolescenti affetti da ADHD. Risultano attivi 96 centri di riferimento su tutto il territorio nazionale: 3 centri hanno più di 100 pazienti, 18 centri hanno 50 pazienti o più. È stata condotta un'attività costante di monitoraggio a distanza per garantire la qualità dei dati e la loro completezza. In particolare, sono stati monitorati alcuni centri, segnalati da associazioni esterne come non osservanti le procedure operative standard previste per l'attivazione dei piani terapeutici individuali. Il gruppo di lavoro del Dipartimento del Farmaco dedicato all'ADHD ha sviluppato, in collaborazione con il servizio informatico dell'ISS, una nuova piattaforma web, più snella ed efficiente, su cui nei prossimi mesi sarà trasferito il database del registro. In collaborazione con l'AGENAS, l'ISS sta sviluppando una linea guida italiana sulla sindrome.

#### **Attività programmata 2014**

Il rinnovo della Convenzione AIFA-ISS per il periodo 2014-2016 (in fase di finalizzazione e predisposto come draft con l'AIFA sulla base di quanto già avviato/sviluppato in precedenza) prevede sostanzialmente il mantenimento a regime di gran parte delle attività incluse nell'accordo precedente.

#### *Attività di valutazione*

Non è facilmente quantizzabile la quantità di pareri che verranno richiesti dall'AIFA nell'anno 2014. Tuttavia, da una analisi preliminare dei trend si evidenzia che ancora per il 2014 le richieste saranno sostanzialmente di eguale numero rispetto agli anni precedenti, mentre potranno cambiare le tipologie dei prodotti per i quali verranno richiesti i pareri. Per questo motivo si prevede di continuare a svolgere l'attività valutativa dei dossier di registrazione dei prodotti di competenza di ciascuna struttura.

Gli esperti delle strutture ISS continueranno ad essere coinvolti nella valutazione dei dati di qualità, non clinica e clinica presenti nei dossier di supporto alle richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche di Fase II/III e verranno forniti all'AIFA pareri scientifici per procedure di *Scientific Advice*.

È stata inoltre pianificata l'attività di censimento dell'uso dei farmaci fuori indicazione terapeutica nelle malattie neurologiche e psichiatriche. Continuerà il supporto alla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, su richiesta della stessa, di pareri motivati tecnicamente e scientificamente sull'opportunità di inserimento di principi attivi nelle liste previste dalla Legge 648/1996 per le malattie di competenza neurologica, psichiatrica ed endocrinologica.

#### *Attività di controllo*

L'unica attività specificatamente programmata nell'ambito di questa convenzione riguarda il Programma di Controllo Annuale dei medicinali.

Anche per l'anno 2014 sono state fornite all'AIFA le indicazioni necessarie per sottoporre a controllo analitico circa 50 lotti di prodotti Immunobiologici da inviare al CRIVIB; è stato concordato il controllo su 25 lotti di vari medicinali emoderivati per il Dipartimento EOMM e su 70 medicinali chimici, sia prodotti finiti che materie prime, per il Dipartimento del Farmaco.

Per quanto riguarda l'attività di contrasto alla contraffazione, si prevede di incrementare i controlli volti alla ricerca di sostanze farmacologicamente attive non dichiarate negli integratori alimentari.

Anche per il Servizio Biologico la programmazione delle attività per il 2014 prevede il proseguimento delle attività di controllo analitico e documentale previsti dalla collaborazione con AIFA. Più in dettaglio, è stato chiesto di sottoporre a controllo analitico 25 lotti di specialità medicinali sterili iniettabili. Per l'anno 2014 l'attenzione è stata concentrata soprattutto su fiale e flaconi di piccolo volume distribuiti in ambito ospedaliero. Si fornirà, inoltre, supporto analitico alle attività di farmacovigilanza dell'AIFA a seguito di segnalazioni di casi avversi, presenza di corpi estranei in medicinali in commercio.

#### *Attività ispettiva*

Si prevede che il numero delle ispezioni richieste potrà aumentare, in considerazione dell'incremento del numero di Ispettori ISS. Ovviamente scopo della convenzione è anche contribuire al mantenimento di un ottimo livello di professionalità degli ispettori attualmente presenti in organigramma. In tal senso verrà continuata la programmazione della formazione degli Ispettori Senior, Junior e degli Osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'Associazione Farmaceutici Industria (AFI) verrà nuovamente coinvolta nel processo di formazione degli Ispettori. In particolare, continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale con l'obiettivo di armonizzare il comportamento dei vari Ispettori.

#### *Attività del Registro nazionale della Sindrome da Deficit di attenzione e iperattività (ADHD)*

Proseguirà il monitoraggio della prescrizione di farmaci per l'ADHD con particolare attenzione al profilo di sicurezza. Verrà valutata l'efficacia terapeutica dei diversi trattamenti dell'ADHD, farmacologici e psico-sociali. Poiché l'AIFA ha esteso l'indicazione d'uso dell'Atomoxetina anche agli adulti, il registro dovrà essere reso idoneo a raccogliere i dati di prescrizione della popolazione adulta.

Saranno intensificati i controlli incrociati tra database del registro e prescrizioni raccolte dalla Federfarma per individuare casi di prescrizioni improprie.

Gli Esperti collaboreranno alla redazione delle linee guida italiane per l'ADHD. Questa attività è finanziata e coordinata AGENAS. L'ISS è presente nel panel di esperti. Seguirà quindi l'analisi dei dati scientifici presenti nel database e la diffusione dei risultati salienti attraverso la letteratura scientifica peer reviewed e il sito web dedicato ([www.iss.it/adhd](http://www.iss.it/adhd)), e la redazione e invio di tre *newsletter*, con cadenza quadrimestrale, per i centri di riferimento regionali. Infine verrà organizzato un meeting a fine anno 2014, con i centri di riferimento regionali.

## **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 nella serie ISTISAN Congressi (07/C8 e 08/C10).

## Resoconto attività 2013

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 stati 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.

### **Attività programmata 2014**

Verranno realizzare attività scientifiche congiunte e in particolare:

- un workshop sulle malattie rare non diagnosticate, in cui verranno approntate le sfide conoscitive e nuove strategie diagnostiche;
- scambio di esperienze di ricercatori fra le due istituzioni;
- elaborazione e pubblicazioni di manoscritti.

### **Oncoproteomica**

#### *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