

attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento. Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22 novembre 2007.

Resoconto attività 2014

Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA

Nel 2014 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'ECHA, la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decisions* dell'ECHA sono stati valutati 85 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e 29 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*). Nell'ambito del Piano CoRAP nel 2014 sono state presentate e discusse al *Member State Committee* le tre sostanze assegnate all'Italia nel 2012 (Clorometano, Decanolo, Idrochinone). Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2013 (octabenzene, diisododecilazolato e ter-butilperbenzoato), sono state completate le valutazioni ai commenti delle imprese registranti relativi alle richieste del CSC per quanto riguarda l'octabenzene inviate all'ECHA a gennaio 2015; sono in preparazione le valutazioni sui commenti dei registranti per le altre due sostanze. Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia per il 2014, sono state preparate le *Draft Decisions* con le valutazioni degli esperti del CSC. Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2015-2017. Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha iniziato la valutazione in qualità di Rapporteur delle proposte di declassificazione dell'acido borico, dell'*octaboratetetrahydrate* (DOT) e del *Disodiumoctaborateanhydrate* (DOA). È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione e autorizzazione presentati all'ECHA dagli altri Stati membri. In supporto ad ECHA, è stata predisposta la prima *Draft opinion* dell'ECHA sulle sostanze attive ATMAC e Triflumuron.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana è stata assicurata la partecipazione a tutte le riunioni del comitato RAC (Committee for Risk Assessment) contribuendo ai lavori mediante la valutazione in qualità di rapporteur di tre proposte di classificazione armonizzata per le sostanze (Disodioottaborato tetraidrato e Disodioottaborato tetraidrato anidro e benzovindiflupyr) per la revisione dell'allegato VI del regolamento CLP e mediante commenti e opinioni sulle restrizioni, autorizzazioni e classificazioni per le sostanze presentate al RAC da altri Stati Membri. È stato presentato all'ECHA e discusso il Dossier Allegato XV per la riclassificazione del Metanolo, presentato nel 2013, e sono stati valutati i fascicoli presentati dalle imprese per proposta di

riclassificazione relative a due sostanze (Acid Black e Berillio). Per la sostanza N,N-Dimetilformammide sono stati approntati e presentati il questionario e il dossier di *risk management option analysis* (RMOAs) e successivamente il dossier Allegato XV di proposta di restrizione. È stato effettuato l'aggiornamento delle 250 Schede Di Sicurezza (SDS) nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

Nanomateriali

A livello europeo, gli esperti designati del CSC sono stati impegnati su aspetti chiave dei nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al "Competent Authorities for REACH and CLP" (CARACAL), nello specifico sottogruppo "SubGroup on nanomaterials" (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al Working Group on Nanomaterials dell'ECHA (ECHA_NMWG). Allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, è stata assicurata la partecipazione agli Steering Groups (SGs) 5/6 "Risk Assessment and Regulatory Programmes" del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (OECD WPMN). Una proficua collaborazione con altre unità dell'ISS nell'ambito del progetto FP7 "NANoREG, A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials" (H2020) e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione. Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto "NMP27-CSA ProSafe" che sarà svolto nel biennio 2015-2016.

REACH-IT- RIPE

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione hardware e software degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID) per la gestione delle informazioni sulle sostanze chimiche, agendo da interfaccia con l'ECHA, in particolare attraverso l'attività del *Security Officer* REACH IT nazionale che è sottoposta annualmente ad Audit da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al Security Officer ECHA per la valutazione conclusiva. Sono stati attivati due nuovi portali R4BP e PIC rispettivamente per la gestione dell'iter autorizzativo dei prodotti biocidi e delle procedure di autorizzazione alla importazione/esportazione delle sostanze chimiche. È proseguita l'attività di gestione degli aspetti hardware e software della piattaforma informatica RIPE per il collegamento tra il Forum – ECHA, il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP.

Helpdesk CLP

È stato assicurato il funzionamento dell'Helpdesk nazionale CLP approntando risposte a 162 quesiti per l'attuazione del Regolamento CLP e partecipando come rappresentanti italiani per l'Helpdesk CLP presso il gruppo Helpnet dell'ECHA.

Attività per il semestre di Presidenza Italiana del Consiglio UE

In riferimento alle attività connesse al semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea, il CSC dell'ISS ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico nell'ambito degli argomenti trattati dal Gruppo Ambiente Internazionale del Consiglio dell'Unione Europea (*Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*) e nel quadro dei Programmi e delle Convenzioni internazionali in materia di sostanze chimiche. In particolare, tali attività hanno previsto la partecipazione a diverse riunioni internazionali da parte degli esperti del CSC che hanno svolto un ruolo rilevante tra cui quello di co-chair della

delegazione della Presidenza italiana per il coordinamento degli stati membri dell'Unione Europea al fine di agevolare il raggiungimento di posizioni armonizzate nel corso dei negoziati. Per lo svolgimento di tali attività di supporto tecnico-scientifico è stato stipulato un accordo di collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- Comitato RAC (*RiskAssessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- *Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*;
- *Enforceability of Restrictions* del FORUM dell'ECHA;
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL);
- Gruppi europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);
- PBT Expert Group presso l'ECHA;
- *Risk Management Expert Meeting*;
- *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (CoCAM) dell'OECD. Per tale attività si è tenuta a settembre 2014 a Parigi 1 riunione nel corso della quale è stato presentato il dossier di valutazione tossicologica degli acidi alifatici e dei composti del rame.
- Comitato di valutazione del Concorso REACH-CLP II edizione (task Force del Gruppo formazione e informazione);
- *Task Force on Hazard assessment*;
- *Task Force on Exposure assessment*;
- Task Force on Exposure Assessment – OECD; Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA);
- VI riunione del Comitato Negoziato Intergovernativo (INC6) della Convenzione di Minamata sul mercurio (Bangkok, 3-7/11/2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- *Task Force on ExposureAssessment* con riunioni presso l'istituto NITE di Tokyo;
- II riunione del Gruppo (OEWG, *Open-EndedWorking Group*) sullo stato di attuazione del Programma SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*) dell'UNEP concernente l'Approccio strategico alla gestione a livello internazionale delle sostanze chimiche (Ginevra, 15-17/12/2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro "Sostegno alle imprese" del CTC;
- Tavolo di Lavoro "Dialogo con le imprese";
- Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare;
- PBT Expert Group presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla "Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC";
- *Risk Management Expert Meeting* (RiME);
- Gruppo di Lavoro "Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell'ECHA" del CTC del quale l'esperto del Reparto Gestione Dati, coordinatore;
- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell'Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per 19 sostanze pericolose presenti

nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici;

- Tavolo di lavoro per l'aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su "Usi delle fibre di vetro isolanti - problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego";
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (Coordination Group – UE);
- *Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC*;

Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali REACH-CLP-BIOCIDI-FITOSANITARI

- Valutazioni su sostanze, prodotti e articoli

Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all'uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d'ambiente, articoli vari, preparati pericolosi, detergenti, filiera del tessile, calzature, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di 51. Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenuti nicotina e alla conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per l'armonizzazione delle attività di controllo. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi In ambito nazionale ha inoltre effettuato attività di valutazione e controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli a seguito di sequestri dei NAS e GdF.

- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di prodotti biocidi e fitosanitari.

La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è finalizzata all'autorizzazione all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi e al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati 37 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, 33 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento comunitario, 1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro, 4 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento di formulazioni quadro, 2 fascicoli relativi alla modifica dei termini di autorizzazione e 7 fascicoli relativi alla revisione di un parere, per un totale di 84 fascicoli. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti 20 pareri relativi al rischio di esposizione. Nell'ambito del programma di revisione delle sostanze attive biocide, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA i principi attivi biocidi: ATMAC (PT8) e Triflumuron (PT18). A supporto di

tale attività sono stati presentati all'ECHA i *Draft Final CARs*, gli *Assessment Reports* e le *Draft Opinions* per suddetti principi attivi. A causa delle problematiche riscontrate a livello di valutazione dei rischi ambientali, il principio attivo Triflururon (PT18) è stato presentato a due diversi BPC durante i quali l'eCA è stata chiamata a valutare documentazione integrativa presentata dalla Ditta. Inoltre, a supporto della discussione del *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WG BPC) l'eCA ha presentato all'ECHA il *Draft Final CAR* del principio attivo TMAC (PT8) integrato dalla valutazione dei rischi per la salute umana connessa agli effetti locali di irritazione. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e Prodotti Fitosanitari e valutazione del rischio per Preparati pericolosi.

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti 380 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari le valutazioni hanno riguardato 185 prodotti con l'emissione dei pareri relativi alla classificazione ed etichettatura dei principi attivi. Sono stati effettuati 12 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e prodotti fitosanitari e valutazione del rischio per preparati pericolosi.

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti 315 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati 8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali

In attuazione all'art. 10 dell' allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni n. 181-2009 il CSC su richiesta delle Regioni e PA, ha implementato il Sistema della rete dei laboratori nazionali (ARPA e LSP) e coordinato le attività tecnico – scientifiche per l'armonizzazione dei criteri di campionamento e dei controlli analitici per il Piano di controllo REACH -CLP.

A tale scopo il CSC sulla base del Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP in fase di approvazione alla Conferenza Stato – Regioni, su richiesta dell'ECHA ha ridefinito i criteri dei metodi di prova da adottare a livello nazionale ed europeo per i controlli REACH-CLP e ha elaborato il compendio dei metodi di prova di riferimento e dei metodi normalizzati adottati dalla rete dei laboratori nazionali per il controllo REACH-CLP, con le relative tecniche analitiche, campi di misura e caratteristiche di rendimento rilevanti ai fini dei controlli delle restrizioni. Il documento è stato trasmesso all'ECHA FORUM WG. I lavori hanno previsto anche la valutazione e raccolta delle informazioni relative ai metodi di prova per la ricerca delle sostanze in restrizione ma applicati su altre matrici per il Piano nazionale di controllo.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, progetto CCM sono state focalizzate verso:

- studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;

- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all’etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all’uso improprio del prodotto;
- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli IPA negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione; in particolare lo studio parte da campioni di olio diluente e di pneumatico prodotto con lo stesso olio;
- sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all’utilizzo della sigaretta elettronica;
- le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- Nell’ambito del progetto CCM su “Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri” le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell’ambito dell’obiettivo generale l’ISS (CSC) contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP

Gli esperti del CSC effettuato sono stati coinvolti in attività di docenza in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l’attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute esulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio. Il CSC ha continuato a collaborare nell’ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

Normative e linee guida

- Sicurezza e CLP
Il CSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del regolamento CLP. Sono state inoltre promosse iniziative di collaborazione con altri enti coinvolti nella gestione e applicazione di normative correlate (luoghi di lavoro, rifiuti, Seveso, ecc.).
- Biocidi e prodotti fitosanitari
Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti alla sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del

Guidance document on TE dell'ECHA e alla revisione delle linea guida OECD (settore: physical-chemical properties/analytical methods), partecipato ad un Workshop on children exposure to chemicals.

Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo Nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025. In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel febbraio 2014 un Convegno sui rischi connessi alla sigaretta elettronica. Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo 50/2007). Sono state svolte 10 verifiche (ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute).

Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazioni direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate 580 nuove ditte e fornite 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

Certificazione CE 0373 per dispositivi medici

Attività di valutazione per 46 fascicoli tecnici (2014) ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e s.m.i. e 45 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e s.m.i..

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- svolge attività di interfaccia con l'Agenzia europea ECHA per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;
- partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT;
- gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di Notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, effettua con APAT la valutazione dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia, effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- fornisce, per gli aspetti di competenza supporto tecnico-scientifico alle attività di Helpdesk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipazione, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

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

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

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

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

Sono stati formulati/emessi circa 200 Pareri richiesti dall'AIFA come attività di Valutazione di dossier di Prodotti Immunobiologici relativi a Procedure di Registrazione Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *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 di 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 860 Controlli come Servizi dell'ISS a Terzi (Ditte Produttrici) nell'ambito del Batch Release di Lotti di Emoderivati, Plasma Pool e Vaccini Batterici e Virali.

Sono state effettuate circa 55 analisi di laboratorio su Campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza Post-Marketing Nazionale).

Nel corso del 2014 agli Esperti del CRIVIB è stato chiesto di effettuare ulteriori controlli analitici per Farmacovigilanza (es Fluad, Meningitec) richiesti dall'AIFA e con il

coinvolgimento della Magistratura. Sono state eseguite 107 Ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'Attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi Progetti con l'EDQM di Valutazione di *Biological Study Program* per Emoderivati, Vaccini e Allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la performance dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei Vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di Allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Si è concluso nel corso del 2014 l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di Twinning del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, che prevedeva il trasferimento di 41 metodi dal Laboratorio del CRIVIB, nonché (solo per 5 metodi) dal Laboratorio della Bulgaria.

Importante è stata la partecipazione dei nostri Esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Gli Esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta della WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il training su metodiche per il controllo dei Vaccini anti-Difterite.

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 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.