

(ISS), Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS), Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) e le Regioni (con gli ospedali, i policlinici universitari ecc.), titolari dell'assistenza, gli erogatori dell'assistenza, il mondo produttivo e finanziario, coinvolto in sanità, e infine i fruitori (i cittadini). Pertanto, in questo scenario complesso ogni novità deve essere introdotta con attenzione valutandone bene sia i benefici sia i costi sopportati dalla collettività. Non deve essere dimenticato che il bilancio regionale per l'erogazione dell'assistenza è di fatto mediamente l'80% del bilancio complessivo. È altrettanto vero, però, che risparmiare sull'innovazione significa anche impedire o limitare l'accesso a certe cure che potrebbero in modo drammatico cambiare l'aspettativa di vita o la qualità di vita dei pazienti più gravi o bisognosi. Quindi la ricerca deve portare all'innovazione, ma la strada che deve percorrere per l'utilizzo del nuovo è altrettanto complessa e deve essere scientificamente validata. L'introduzione di una nuova tecnologia molto costosa come l'adroterapia apre molte speranze e, per alcune patologie, è forse l'unica alternativa valida ed efficace; non per questo è prevedibile una diffusione capillare. Pertanto, il governo strategico dei decisorи è necessario per individuare che cosa si deve fare, quando e come si deve fare e chi lo fa. Un concerto che coinvolge tutti i principali attori (Ministero e Regioni), ma anche, e con la stessa responsabilità, gli operatori, il mondo produttivo, i pazienti.

È fondamentale che tutto il SSN con i suoi operatori, di qualsiasi tipologia, possa accedere alle risorse necessarie per le ricerche. Il Ministero della salute finanzia con la ricerca corrente gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e con la ricerca finalizzata i progetti specifici di tutto il SSN. È necessario considerare come una risorsa inestimabile l'operatore che ha la preparazione specifica e il germe del cambiamento. Non ci si deve quindi rivolgere alle istituzioni, ma alla singola persona. Per fare ciò non si devono imporre né limitazioni di temi né improprie interferenze. Per garantirlo è evidente che il sistema di valutazione deve essere il più possibile trasparente, controllabile e in continua osmosi con quanto avviene dal mondo degli operatori

del SSN. Non si può creare un sistema perfetto, ma si deve utilizzare un sistema condiviso. È necessario che le idee girino e che i risultati raggiungano i decisorи. È pertanto importante organizzare le informazioni dei risultati dei progetti di ricerca corrente e finalizzata per consentirne l'accessibilità. Determinanti sono, da una parte, la formazione degli operatori e, dall'altra, la comprensione da parte dei cittadini che la scienza li aiuta, ma non è stregoneria. Dunque la capacità di informare i cittadini del metodo scientifico ha paradossalmente più importanza della ricerca stessa, perché questa è democratica e la conoscenza, attraverso le pubblicazioni scientifiche, viene condivisa da tutti gli addetti; per i cittadini non vale la stessa cosa, perché possono essere in balia di sensazionalismi o cattiva informazione più legata all'esteriorità che alla sostanza. Sono portati, per questa poca formazione, a mettere sullo stesso piano il sacro e il profano e a non credere alle istituzioni portatrici, secondo un senso comune, di interessi inconfessabili. È quindi particolarmente importante parlare, informare e condividere con i cittadini il progresso scientifico e non lasciarlo all'uso esclusivo degli addetti ai lavori. Il mancato collegamento tra ricerca e cittadino porta alla sottostima del finanziamento, perché sembrano risorse non legate a un'esigenza personale, ma solo ha un interesse di alcuni. In passato i finanziamenti venivano utilizzati per mantenere le strutture e non per selezionare i ricercatori, quindi c'era un problema di efficacia del sistema finanziamento e della sua credibilità agli occhi dell'opinione pubblica. Per tutto questo cambiamento sono necessarie risorse che devono essere utilizzate per questi obiettivi.

Le iniziative intraprese, ormai da qualche anno da parte del Ministero della salute, sono indirizzate nella garanzia di trasparenza dell'assegnazione dei suddetti finanziamenti, andando incontro sempre più verso la persona e non l'istituzione, facendo interagire tutti gli attori della ricerca sanitaria italiana.

Nel biennio 2012-2013, coerentemente con quanto avviato negli gli ultimi tre anni, sono stati incentivati gli sforzi per garantire la trasparenza e la qualità delle attività di ricerca sanitaria finanziata dal Ministero della salute,

nella convinzione che non c'è buona assistenza se non affiancata a buona ricerca. La ricerca applicata estesa anche agli ospedali è un elemento essenziale per la crescita qualitativa del SSN, nonché funzionale al contenimento della spesa, garantendo al tempo stesso il miglioramento e l'efficienza delle prestazioni e delle cure. La valorizzazione, quindi, delle iniziative e delle professionalità presenti sul territorio e nella rete del SSN, ha comportato anche per il biennio 2012-2013 la messa a disposizione di risorse economiche ingenti per il sostegno di progetti di ricerca, attraverso il convenzionamento di 295 progetti vincitori del "Bando ricerca finalizzata e Giovani ricercatori 2010" (per un totale di circa 84 milioni di euro).

Nel corso del 2013, è stato avviato e concluso il processo di valutazione e selezione dei progetti di ricerca presentati per "Bando ricerca finalizzata e Giovani ricercatori 2011-2012", basandosi sul principio di netta separazione tra chi è chiamato a valutare i progetti e colui (l'amministrazione) che è chiamato a finanziare i progetti migliori, con una netta separazione di ruoli e competenze (*Figura 8.1*).

La Commissione Nazionale Ricerca Sanitaria (CNRS), presieduta dal Ministro della salute Beatrice Lorenzin, ha approvato la graduatoria dei progetti vincitori del bando "Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2011-2012" del Ministero della salute. Sono stati assegnati complessivamente finanziamenti per circa 135 milioni di euro.

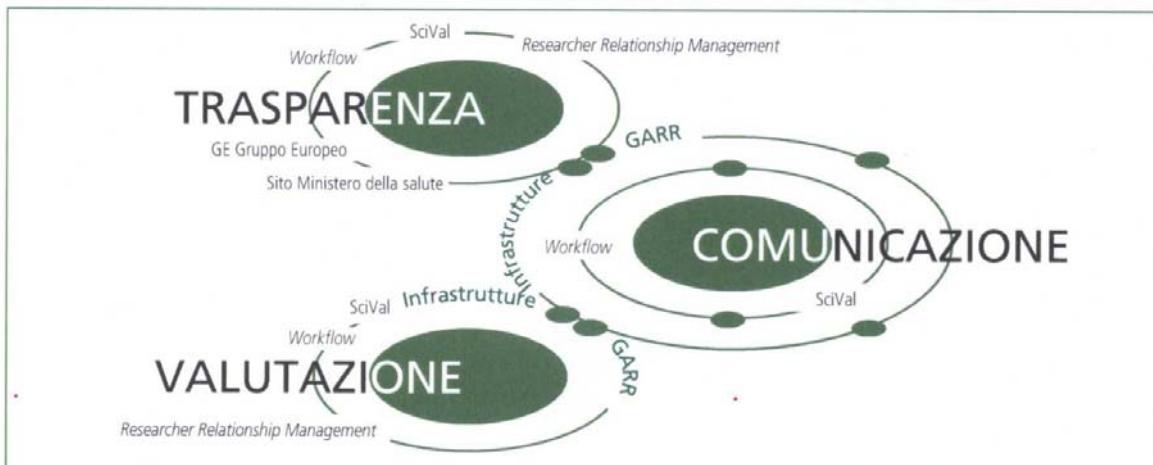
Tra i 3.353 progetti presentati tra novembre 2012 e marzo 2013 (di cui 79 programmi di Rete che sviluppano a loro volta 368 progetti, portando il totale a 3.642 progetti), ne sono stati selezionati 372. Tra questi sono compresi 5 programmi di rete che sviluppano a loro volta 19 progetti, portando il totale a 391 progetti finanziati.

Con il bando RF 2011-2012 solo per i programmi di rete è stata introdotta in via sperimentale la procedura di triage. Tale sistema ha tenuto conto dell'innovatività, della trasferibilità, dell'impatto sul SSN, dell'importanza del gruppo di ricerca e della coerenza del budget. Dopo la verifica del rispetto dei criteri del bando e dopo lo svolgimento della fase di triage, sono stati inviati alla valutazione *peer review* 3.158 progetti così suddivisi, come previsto dal bando:

- 1.218 progetti Giovani Ricercatori;
- 1.583 progetti Ordinari;
- 246 Ricercatore Italiano all'Ester;
- 11 progetti Cofinanziati;
- 25 progetti di Rete (100 *working package*).

Nello specifico i progetti finanziati sono: 201 progetti di Giovani Ricercatori, 4 progetti cofinanziati con l'industria, 28 progetti di ricerca ai quali partecipano ricercatori italiani all'estero, 137 progetti di Ricerca Finalizzata Ordinaria e 5 programmi di rete che coprono tutti i settori medici, con una particolare presenza delle neuroscienze, dell'oncologia, della genetica e della genomica, dell'*health care*.

Figura 8.1. Processo di valutazione dei progetti di ricerca presentati per "Bando ricerca finalizzata e Giovani ricercatori 2011-2012".



Per il raggiungimento dell'obiettivo di premiare le eccellenze del Paese, la selezione dei progetti migliori è garantita attraverso la *peer review* con procedure confermate dal Ministero della salute volte a garantire la trasparenza, imparzialità ed efficacia del sistema di valutazione. Tale procedura prevede che i progetti presentati dai ricercatori attraverso i Destinatari Istituzionali riconosciuti per legge [Regioni, IRCCS, Istituti Zootrofici Sperimentali (IZS), ISS, INAIL e AgeNaS] sono sottoposti alla valutazione di *referee* internazionali con un'assegnazione automatica a valutatori che si sono accreditati al sistema secondo l'area di *expertise* identificata a livello internazionale. La qualità del sistema è garantita dalla selezione dei revisori coinvolti.

Il processo di *peer review* ha visto l'invito alla collaborazione con il Ministero della salute di un totale di 5.321 revisori, di cui:

- 90% facente capo al *National Institutes of Health* (NIH), Agenzia del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti, uno dei centri più avanzati a livello mondiale e il punto di riferimento negli Stati Uniti nella ricerca biomedica;
- 6% facente capo all'*Italian Scientists and*

Scholars in North America Foundation (ISSNAF), organizzazione no-profit volta a promuovere la ricerca e l'interazione tra i ricercatori italiani attivi nel Nord America e le istituzioni accademiche e non accademiche presenti sul territorio italiano;

- 4% facente capo a Istituzioni accademiche con competenze veterinarie.

A ulteriore garanzia di qualità del processo di valutazione, con il Bando 2011-2012 è stata introdotta, in via sperimentale, una nuova figura, denominata "*Editor*" che ha avuto il compito di verificare compiutamente la qualità e la coerenza delle valutazioni espresse dai revisori.

La ricerca finalizzata è coordinata da coloro che la legge definisce i Destinatari Istituzionali. Questi enti possono avvalersi, per la realizzazione dei progetti, anche della collaborazione di altri enti di ricerca pubblici e privati, delle Università e anche di imprese pubbliche o private, sulla base di accordi, convenzioni o contratti. La distribuzione dei progetti finanziati per area strategica è rappresentata nella Figura 8.2 e il numero di progetti per tipologia di Istituzione è mostrato nella Figura 8.3. Infine, la distribuzione dei progetti per destinatario istituzionale viene schematizzata con la Figura 8.4.

Figura 8.2. Distribuzione per area strategica dei 372 progetti finanziati.

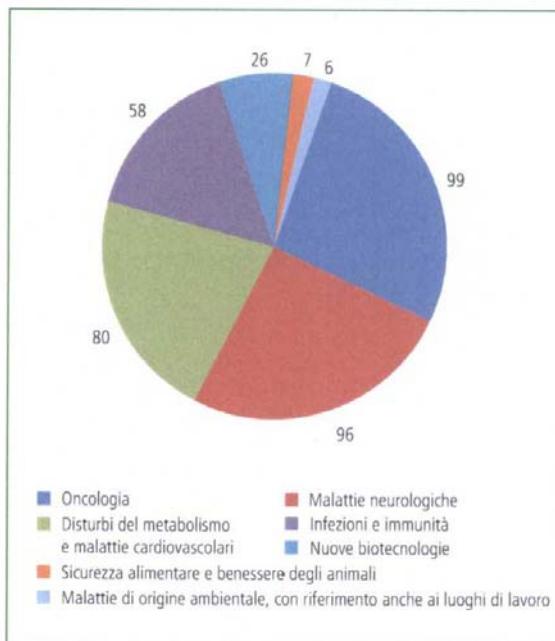


Figura 8.3. Distribuzione della tipologia di Istituzione dei progetti finanziati.

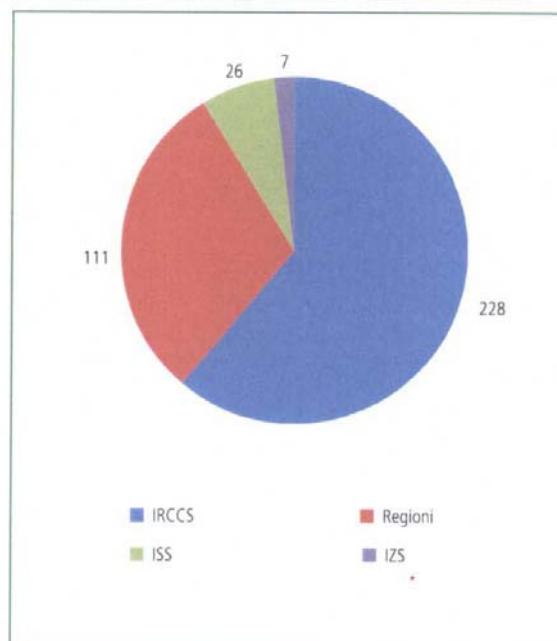
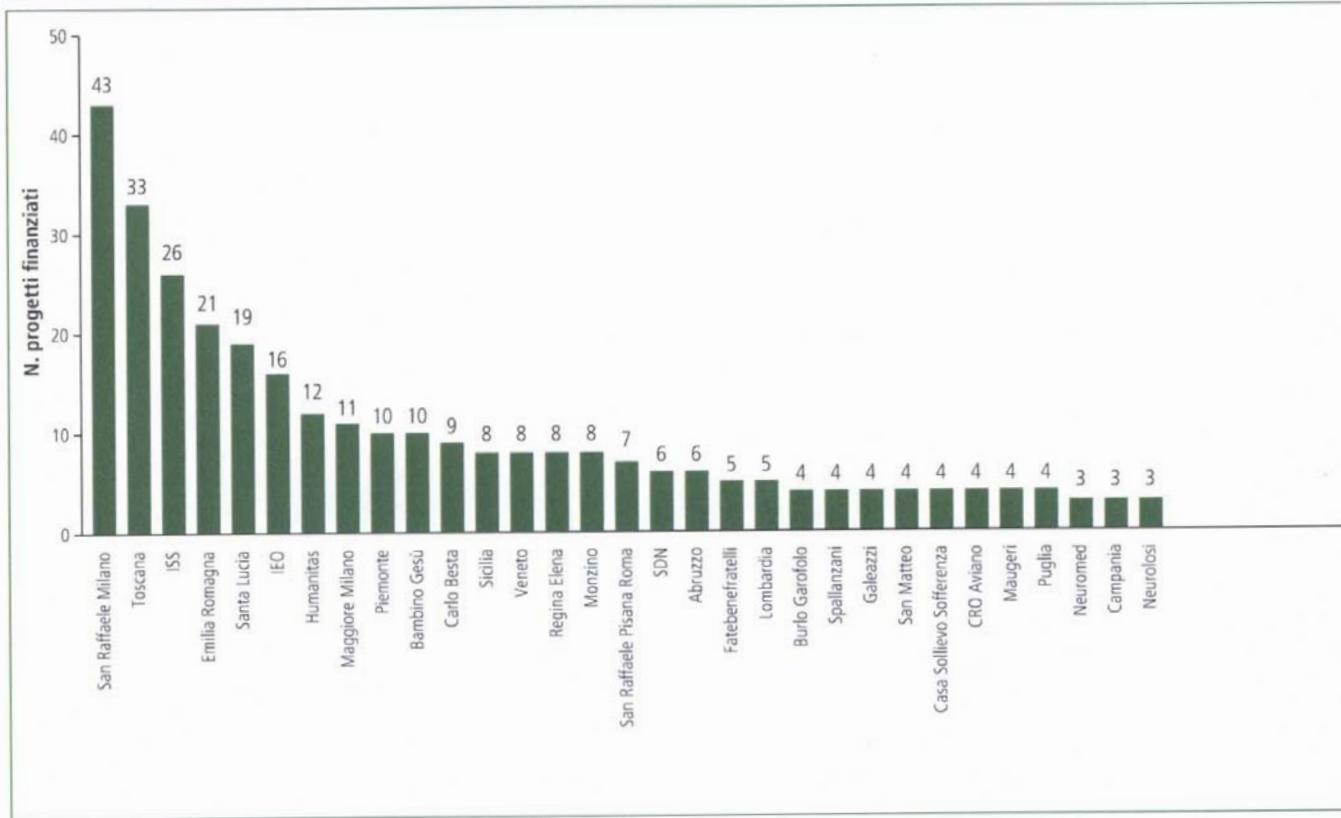


Figura 8.4. Numero progetti finanziati per destinatario istituzionale.



Le graduatorie, la metodologia relativa alle attività per il sistema di valutazione e i criteri di riparto del finanziamento sono stati approvati dalla CNRS nella seduta del 23 gennaio 2014.

Inoltre, con il Bando 2011-2012 è stata finanziata sia la partecipazione italiana ai progetti europei Eranet AINIHWA (rete di ricerca europea sulle principali malattie infettive ed emergenti degli animali allevati), sia quella al progetto “Transcan” (ERA-NET per la ricerca traslazionale sul cancro).

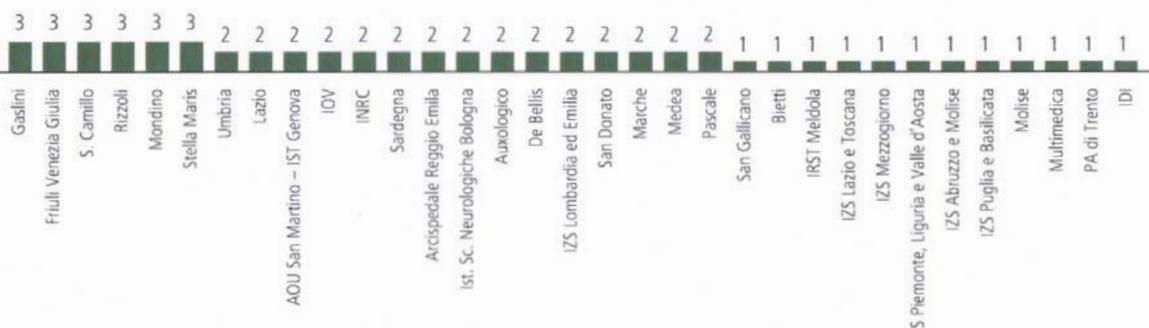
Sempre nel corso del biennio 2012-2013 è continuata l’opera di monitoraggio serrato dei progetti finanziati negli anni precedenti, consolidando così una nuova politica di attenzione e di rispetto dei tempi di esecuzione delle ricerche.

A supporto delle attività di ricerca sanitaria, anche nel 2013 è stata sostenuta la partecipazione di strutture del SSN al processo di costruzione delle infrastrutture di ricerca in ambito europeo nel quadro definito con lo strumento dell'*European Research*

Infrastructure Consortium (ERIC). Grazie a tale strumento la Commissione Europea intende, con l’aiuto degli Stati membri, sviluppare infrastrutture utili al miglioramento della ricerca in specifici settori. Con tali infrastrutture di ricerca sarà possibile dare attuazione a uno sviluppo congiunto europeo anche attraverso la formazione di scienziati, tecnici e gestori di strutture complesse e multinazionali, per accelerare il processo di trasferimento verso il cittadino delle nuove conoscenze per la tutela e il miglioramento della salute.

A oggi la Commissione Europea ha riconosciuto sei infrastrutture (CLARIN, SHARE, EATRIS, ESS, ECRIN e BBMRI) con l’acquisizione dello *status* di ERIC. Il Ministero della salute supporta le tre di queste che ricadono nel settore della ricerca sanitaria (EATRIS, ECRIN e BBMRI).

BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) è un’infrastruttura europea distribuita dedicata alle biobanche di ricerca. Lo scopo è garantire



L'accesso regolato a campioni biologici e dati di qualità, strumento oggi indispensabile per la ricerca di base e clinica e l'innovazione tecnologica per lo sviluppo di nuovi farmaci e biomarker e della medicina personalizzata. BBMRI-ERIC ha sede in Austria e l'Italia è tra i 12 Membri fondatori. Il partner governativo è l'ISS, dove ha sede il Nodo italiano di BBMRI. Al network nazionale di BBMRI aderiscono 23 IRCCS, 40 ospedali, 18 Università, 4 Istituti del CNR e associazioni di pazienti, per un totale di circa 90 Biobanche, Centri di risorse Biologiche e collezioni organizzate in reti tematiche e regionali distribuite in tutto il territorio nazionale.

EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*) è l'infrastruttura di ricerca europea dedicata alla medicina traslazionale. Lo scopo di EATRIS è favorire il trasferimento sul paziente delle innovazioni nella prevenzione, diagnosi e trattamento di malattie. EATRIS opera attraverso una rete europea di centri nazionali d'eccellenza e ad alto impatto

tecnologico, in grado di fornire servizi per supportare la valutazione pre-clinica e clinica di diverse tipologie di prodotti (prodotti medicinali per terapie avanzate, piccole molecole, vaccini, traccianti per imaging e biomarcatori). EATRIS-ERIC ha sede ad Amsterdam (Olanda) e vi partecipano 8 Paesi europei; per l'Italia il partner governativo è l'ISS, dove ha sede il nodo italiano denominato IATRIS a cui partecipano 18 centri/reti, in 5 piattaforme di prodotto (PP) [Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), piccole molecole, traccianti per imaging, biomarcatori e vaccini].

ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) è l'infrastruttura pan-europea dedicata alla promozione della ricerca clinica multinazionale, con particolare riferimento alla ricerca clinica indipendente no-profit. Il suo obiettivo è facilitare la conduzione di studi clinici multinazionali attraverso la fornitura di informazioni, consulenze e servizi specificatamente dedicati. A tale infrastruttura partecipano: Francia (coordina-

tore), Italia, Spagna, Germania e Portogallo. Presso l'ISS è presente il nodo italiano che attualmente vede coinvolte tre istituzioni: l'ISS,

l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" (IRFMN) e il Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina (CIRM).

8.2. Ricerca relativa a HIV/AIDS e tumori associati

8.2.1. Quadro programmatico

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (Ministero della salute). Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo di preminenza nel panorama scientifico internazionale. Il Programma coordinato dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della salute è organizzato in 4 macroaree: epidemiologia; eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini; clinica e terapia; infezioni opportunistiche. Gli obiettivi specifici sono stati lo studio dei tempi di progressione e la sopravvivenza in persone HIV-positive, i determinanti della progressione clinica, l'effetto delle nuove terapie antiretrovirali sulla popolazione e la percentuale di pazienti in terapia. Sono anche proseguiti gli studi per analizzare le modifiche del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV e le risposte immuni ad antigeni virali nell'ambito d'indagini mirate a comprendere la patogenesi dell'infezione da HIV. Tali studi sono fondamentali per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e identificare nuove strategie per l'uso dei farmaci antiretrovirali e nuovi protocolli di trattamento. Simultaneamente sono avanzati gli studi clinici sulle coinfezioni e la sperimentazione di vaccini sia preventivi sia terapeutici.

8.2.2. Attività di ricerca traslazionale e clinica sulla terapia dell'infezione da HIV

Sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS (Ministero della salute/ISS). Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) dell'ISS svolge attività di ricerca traslazionale per la lotta contro l'HIV/AIDS e tumori asso-

ciati tramite lo sviluppo di vaccini e terapie innovative basate sui meccanismi patogenetici dell'infezione. Sulla base dei risultati di sicurezza, immunogenicità ed efficacia degli studi preclinici nelle scimmie, il CNAIDS ha avviato un programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, come progetto speciale finanziato dal Ministero della salute per l'Italia e dal Ministero degli affari esteri per il Sudafrica. Sulla scorta degli ottimi risultati di sicurezza e immunogenicità ottenuti con il vaccino Tat negli studi clinici di fase I, condotti sia in soggetti sani sia HIV-positivi, è stato avviato in Italia lo studio clinico multicentrico di fase II (ISS T-002) in 168 soggetti HIV-positivi in HAART (*highly active antiretroviral therapy*). Lo studio è stato completato e i risultati ottenuti confermano che l'immunizzazione terapeutica con Tat è sicura e immunogenica e dimostrano che, in sinergia con l'HAART, il vaccino Tat promuove la ricostituzione del sistema immunitario a livelli mai osservati in precedenza con la sola terapia e/o altri vaccini. Uno studio analogo è recentemente iniziato in Sudafrica (ISS T-003) in 200 pazienti HIV-positivi in HAART, con un finanziamento del Ministero degli affari esteri e in collaborazione con il Governo del Sudafrica. Nell'ambito dello sviluppo di nuove strategie vaccinali è inoltre iniziata in 3 centri clinici italiani la sperimentazione di fase I del vaccino preventivo basato sulla proteina regolatoria Tat e sulla proteina strutturale Env, deleta della regione V2 (ISS P-002) [<http://www.iss.it/aids>; <http://www.hiv1tat-vaccines.info/>].

Infezione da HIV/AIDS e tumori associati (Ministero della salute/ISS). Studi preclinici e clinici condotti dal CNAIDS hanno dimostrato che inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali, mediate dal blocco dell'invasio-

ne cellulare e dell'attività delle metalloproteasi della matrice extracellulare, contribuendo alla ridotta incidenza e regressione di tumori AIDS-associati quali sarcoma di Kaposi e neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) osservate in HAART. I risultati di uno studio clinico di fase II, per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IDV) in pazienti con KS classico (CKS) HIV negativi, indicano che il trattamento con IDV è ben tollerato e attivo, particolarmente in soggetti con tumore iniziale. È stato quindi avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IDV associato a chemioterapia. Sono inoltre in fase avanzata studi preclinici e clinici diretti a valutare l'attività antitumoriale degli HIV-PI sull'insorgenza, progressione e recidiva del CIN. In particolare, gli studi *in vitro* e in modelli animali di CIN, propedeutici a studi nell'uomo, hanno dimostrato efficacia preclinica. In parallelo, sono stati avviati, e sono ancora in corso, studi epidemiologici per determinare l'incidenza, il rischio di progressione e la regressione del CIN, nelle aree dove sarà condotto uno studio clinico in pazienti HIV negativi, affette da CIN1, per valutare gli effetti degli HPV-PI nella progressione della malattia.

Coordinamento del Progetto Europeo NEAT. Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – NETWORK OF EXCELLENCE"] la Commissione Europea (VI Programma Quadro – DG Research and Innovation) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento dell'unico *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Il NEAT (*European AIDS Treatment Network*) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi Paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca clinica in questo campo. Partecipano inoltre 5 agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi Paesi membri della Comunità Europea.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT è strutturato in 4 aree principali:

- funzionamento del network: prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- ricerca clinica: prevede la conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;
- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

8.2.3. Attività di ricerca su HIV/AIDS nel Sud del mondo, nell'ambito delle attività di ricerca dell'ISS collegate al concetto di salute globale

Coordinamento del Progetto Europeo Esther. Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della salute italiano e francese. Il Progetto prevedeva che centri clinici di Paesi europei potessero "gemellarsi" con altrettanti centri clinici africani, per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV. Negli anni il Programma ESTHER si è esteso a diversi Paesi europei e attualmente sono 12 i Paesi coinvolti in questo programma di ricerca (Austria, Belgio, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Spagna e Svizzera). La partecipazione italiana all'Alleanza Europea ESTHER, finanziata dal Ministero della salute e coordinata dall'ISS, si basa attualmente su una rete di diversi centri clinici italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana. Obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza di popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei Paesi sub-sahariani. I centri clinici italiani, in misura diversa e con differenti modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali, hanno contributo allo sviluppo del progetto attraverso attività as-

sistenziali, didattiche e di ricerca, che hanno portato alla realizzazione in loco di specifici percorsi di formazione per personale sanitario e socio-assistenziale, alla permanenza in loco di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze delle tecniche di gestione ottimale della terapia antiretrovirale, alla realizzazione di specifici programmi di intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile.

Prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV. Il Progetto ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della nuova strategia preventiva per la trasmissione materno-infantile dell'HIV nei Paesi con risorse limitate, la cosiddetta Opzione B-Plus. Con questa strategia, raccomandata dalle ultime Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [2013], tutte le donne HIV-positive in gravidanza iniziano una terapia antiretrovirale e la continuano non solo dopo il parto, durante l'allattamento, ma anche successivamente per tutta la vita. Questa strategia ha degli indubbi vantaggi: ha effetti benefici sulla salute della madre che inizia il trattamento in una fase precoce della malattia, evita ripetute interruzioni e riprese della terapia in contesti con alti tassi di fertilità, assicura massima efficacia protettiva nelle gravidanze successive e riduce la trasmissione sessuale. In Malawi questa strategia è stata implementata dal luglio 2011 con un regime basato su tenofovir, lamivudina ed efavirenz con una Raccomandazione di allattare fino a 2 anni. Questo regime antiretrovirale contiene 2 farmaci attivi contro l'HBV, può essere utilizzato con i farmaci antitubercolari, ha una potenza elevata ed è combinato in una singola pillola. Tuttavia, esistono preoccupazioni relative all'esposizione a efavirenz nel primo trimestre di gravidanza e soprattutto sui potenziali effetti renali e sul metabolismo osseo nei bambini esposti al tenofovir. Inoltre, l'accettabilità e l'aderenza al trattamento associate a questa strategia non sono note. Il progetto prevede quindi di valutare in Malawi in una coorte di 300 donne e bambini seguiti fino a 2 anni dopo il parto:

- effetti nei bambini esposti durante la gravidanza e l'allattamento ai farmaci antire-

troviral sul metabolismo osseo (mediante valutazione dell'accrescimento e dell'impatto sui marker di formazione e riassorbimento), sullo sviluppo neuromotorio, sulla funzionalità renale e sull'incidenza degli eventi avversi. Verranno valutate le concentrazioni dei farmaci nel latte materno e nei bambini per determinare le correlazioni tra quantità di farmaco a cui i bambini sono esposti e i parametri studiati;

- aderenza al trattamento a lungo termine nelle donne in terapia mediante la valutazione delle concentrazioni dei farmaci in diversi momenti del follow-up, del tasso di soppressione virologica e dell'eventuale insorgenza di resistenze virali;
- efficacia della strategia in termini di tassi di trasmissione, di mortalità materna e infantile.

Studio Earnest. Lo studio EARNEST è un *trial* multicentrico, sponsorizzato dal programma europeo EDCTP (*European Clinical Trials Partnership*), che ha avuto l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia nei pazienti con infezione da HIV nei Paesi con risorse limitate.

Lo studio è stato effettuato in 13 Istituzioni di 5 Paesi dell'Africa sub-sahariana (Uganda, Malawi, Zimbabwe, Kenya e Zambia) e sono 5 i Paesi europei che hanno collaborato alla sua conduzione (Gran Bretagna, Italia, Spagna, Belgio, Irlanda). Il *trial* è stato coordinato dal *Medical Research Council*, UK.

L'ISS, oltre a collaborare al Comitato di gestione dello studio, è stato anche responsabile del disegno e della conduzione di un sottostudio volto a verificare l'impatto delle strategie terapeutiche dell'EARNEST a livello delle secrezioni genitali.

Il *trial* ha arruolato 1.277 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) che sono stati randomizzati a uno dei 3 bracci dello studio: 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa + 1 inibitore della proteasi (*standard of care*); 1 inibitore della proteasi + 1 inibitore della integrasi (raltegravir); 1 inibitore della proteasi in monoterapia (dopo un'induzione di 12 settimane in terapia di combinazione con raltegravir). I pazienti sono stati seguiti per 144 settimane.

L'endpoint principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica (definita dalla sopravvivenza senza eventi WHO stadio 4 nuovi o ricorrenti dal momento del cambio di terapia e con una conta di linfociti CD4 > 250/mm³).

I risultati dello studio a 96 settimane sono stati presentati nel luglio 2013 a Kuala Lumpur nel corso della Conferenza dell'*International AIDS Society*.

Progetto di Ricerca Operazionale sul miglioramento della qualità delle cure per HIV/AIDS in Etiopia (CASA). Il progetto rientra all'interno di un accordo di partenariato costituito da tre Istituzioni: l'ISS, il *Tigray Health Bureau* (THB) e la *Mekelle University* (MU). Un *Memorandum of Understanding* che copre gli aspetti essenziali della partnership tra il THB, la MU e l'ISS è stato firmato nel dicembre 2011. Nell'ambito del progetto CASA l'ISS ricopre il ruolo di coordinatore e supporta tutte le attività del progetto. Il THB è la struttura a cui compete la gestione e la pianificazione della sanità a livello regionale del Tigray. Il THB è la principale Istituzione di riferimento del progetto CASA nel Tigray e ha completa *ownership* del progetto.

La MU con sede a Mekelle svolge attività di formazione, ricerca e consulenza. L'università gode di elevato prestigio a livello sia nazionale sia internazionale e fornisce un essenziale sostegno al progetto, garantendo sia personale qualificato sia spazi all'interno dell'università adibiti a supportare le attività del progetto.

Il progetto, il cui obiettivo specifico è “migliorare la cura per le persone con infezione da HIV e le principale patologie associate in Etiopia”, si compone di 4 diversi gruppi di attività:

- attività formative;
- attività di equipaggiamento;
- attività di educazione terapeutica ai pazienti;
- attività di ricerca operazionale.

L'UO 3 ha continuato l'attività di monitoraggio del progetto necessaria per i requisiti di efficienza ed efficacia del progetto. Si è potuto constatare che gli *output* risultanti dalle

attività sono in linea con quanto previsto dal *work-plan* del progetto e che le attività pianificate finora hanno determinato i benefici espressi nei risultati attesi.

Studio SMAC (*Safe Milk for African Children*). Questo studio, effettuato in collaborazione con il programma DREAM (*Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition*) della Comunità di Sant'Egidio, ha avuto l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di una terapia antiretrovirale somministrata alle donne nel corso della gravidanza e dell'allattamento per prevenire la trasmissione materno-infantile dell'HIV. Sono state arruolate 300 donne HIV-positive in gravidanza presso 2 centri clinici in Malawi e le coppie madri/bambini sono state seguite fino a 2 anni dopo il parto.

L'analisi dei dati principali dello studio è stata completata e pubblicata sulla rivista PLoS ONE. L'analisi riguarda la sicurezza e l'efficacia della strategia preventiva nelle donne e nei bambini arruolati in termini di eventi avversi, trasmissione del virus HIV, mortalità materna, mortalità infantile. È stato inoltre effettuato uno studio sulla risposta viroimmunologica e l'emergenza delle resistenze virali nelle donne in trattamento che è stato pubblicato sul *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

Bibliografia essenziale

Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, et al. Ritonavir or saquinavir impairs the invasion of cervical intraepithelial neoplasia cells via a reduction of MMP expression and activity. AIDS 2012; 26: 909-19

Ensoli B, Bellino S, Tripiciano A, et al. Therapeutic Immunization with HIV-1 Tat Reduces Immune Activation and Loss of Regulatory T-Cells and Improves Immune Function in Subjects on HAART. PLoS ONE 2010; 5: e13540

Galluzzo C, Liotta G, Andreotti M, et al. Emergence of lamivudine resistance hepatitis B virus mutations in pregnant women infected with HBV and HIV receiving antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-infant transmission in Malawi. J Med Virol 2012; 84: 1553-7

Monini P, Cafaro A, Srivastava IK, et al. HIV-1 Tat promotes integrin-mediated HIV transmission to dendritic cells by binding Env spikes and competes

neutralization by anti-HIV antibodies. PLoS One 2012; 7: e48781

Palombi L, Galluzzo CM, Pirillo MF, et al. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-

child transmission in Malawi. J Antimicrob Chemother 2013

Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings; adapting guidance to meet the challenges. Current opinion in HIV and AIDS 2013; 8: 12-8

8.3. La ricerca sanitaria in ambito veterinario

Il Ministero della salute promuove, finanzia e coordina una ricerca sanitaria (così come chiaramente definito dall'art. 12-bis del D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502) di elevata qualità, ai fini di una programmazione di interventi mirati al miglioramento dello stato di salute della popolazione sia umana sia animale, in una parola quella che viene definita "*one health*". Il Dipartimento della Sanità Pubblica veterinaria, della Sicurezza Alimentare e degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute in particolare coordina l'attività di ricerca dei dieci IZS, enti sanitari di diritto pubblico uniformemente distribuiti sul territorio nazionale che costituiscono uno strumento di controllo e prevenzione altamente efficace per prevenire e fronteggiare tutte le diverse emergenze che si susseguono quasi quotidianamente. L'Ufficio II DSVETOC, una volta definite le linee di ricerca, all'interno delle tre grandi aree tematiche della Sanità animale, del Benessere animale e della Sicurezza alimentare, le comunica agli IZS affinché possano presentare progetti di ricerca e produrre nuove conoscenze scientifiche in merito nelle aree di ricerca identificate e ritenute maggiormente strategiche. I risultati di ricerca ottenuti dagli istituti costituiscono *de facto* un prezioso strumento e permettono loro di contribuire operativamente ai tavoli di lavoro tecnici attivati dal Ministero per migliorare l'operatività degli Uffici delle Direzioni Generali del Ministero stesso sia quella di tutti gli operatori del SSN. L'Ufficio pone particolare attenzione alla divulgazione dei risultati scientifici delle ricerche che si concludono periodicamente, invitando ciascun Istituto a organizzare annualmente un convegno sulle

ricerche finanziate dal Ministero della salute che abbiano maggiore ricaduta sul territorio. Ogni biennio il Ministero cura direttamente l'organizzazione di un convegno nazionale, cui partecipano tutti i dieci IZS, la cui ultima edizione si è svolta il 12 settembre 2012 a Roma proprio presso la sede centrale del Ministero. Inoltre, presso gli IZS sono localizzati i Centri di Referenza Nazionale definiti come centri di eccellenza scientifica per la materia di competenza nei settori della Sanità animale, dell'Igiene degli alimenti e dell'Igiene zootecnica. Essi fungono da strumento operativo al servizio dello Stato i cui compiti sono chiaramente definiti nel DM 4 ottobre 1999. Gli ultimi a essere istituiti, in ordine cronologico, tutti nel corso del 2013, sono: il Centro di Referenza Nazionale per i rischi emergenti in sicurezza alimentare presso l'IZS della Lombardia e dell'Emilia Romagna; Centro di Referenza Nazionale per le indagini biologiche sugli anabolizzanti animali presso l'IZS del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta; il Centro di Referenza Nazionale per l'igiene urbana veterinaria e le emergenze non epidemiche presso l'IZS dell'Abruzzo e del Molise.

Per quanto riguarda la ricerca europea, bisogna tenere in considerazione il nuovo contesto in cui i ricercatori della sanità pubblica veterinaria dell'Unione Europea (UE) stanno lavorando, un posto virtuale di network e attività di coordinamento, di flussi di conoscenze messi insieme con altri flussi "senza frontiere" di programmi internazionali, del mondo sia privato sia pubblico. Il compito che ci siamo dati a livello nazionale è capire questo processo e rendere visibile la sua globalizzazione ai nostri principali atto-

ri. Tuttavia, non si può ignorare che la recente crisi economica è un fenomeno senza precedenti per la nostra generazione, che ha investito tutti i settori, compreso quello della conoscenza. La crisi ha evidenziato alcune carenze fondamentali della nostra economia e ha reso molto meno incoraggianti le prospettive di una crescita economica futura. Le nostre economie nazionali e locali sono sempre più interdipendenti. Il nostro Paese continuerà a trarre vantaggio dal fatto che la sua economia è una delle più aperte del mondo, ma dovrà far fronte alla concorrenza in aumento delle economie sviluppate ed emergenti.

La ricerca, oltre che da carenza di risorse, è stata afflitta nell'ultimo decennio da difetti di strategie, strutturali e culturali. L'UE sta cercando di reagire. L'Italia deve reagire, ha gli strumenti per farlo e il dovere di riuscirci. L'obiettivo che ci siamo posti, come Ministero della salute e come Dipartimento di sanità pubblica veterinaria, in linea con la strategia dell'UE per il 2020, è orientare nuovamente le politiche nazionali di ricerca, scienza e innovazione in funzione delle sfide che si pongono alla nostra società, come il cambiamento climatico, l'uso efficiente delle risorse e delle energie, la salute e il cambiamento demografico. Lo sforzo che stiamo producendo per creare un coordinamento internazionale della ricerca veterinaria può essere inteso come una metafora per una pratica intellettuale e sociale che ci spinga a fare della similarità e della diversità globale e locale i punti di forza per una base scientifica solida e condivisa. Il Dipartimento della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza alimentare e degli organi collegiali per la tutela della salute (DSVETOC) ha intrapreso un percorso coerente con la situazione economica che stiamo attraversando e con gli strumenti sviluppati in ambito europeo, al fine di far crescere la qualità della ricerca degli IZS e degli altri enti di ricerca che abbiano competenze in sanità animale in ambito internazionale.

L'esperienza del Dipartimento nelle azioni di coordinamento europeo della ricerca, ERA-Net, strumento sviluppato dalla Commissione nel 6FP, è iniziata con EMIDA, un

ERA-Net specifico sulle malattie infettive emergenti che si è concluso dopo 39 mesi nel dicembre 2011, in cui il Dipartimento era leader di un WP. A seguito di questa esperienza la Commissione, ritenendo valido il lavoro svolto dai 19 Paesi partecipanti, ha finanziato una seconda azione di coordinamento ANIHWA, in sanità e benessere animale, iniziata il 1° gennaio 2012, in cui il Dipartimento continua a rappresentare il Ministero della salute nel *governing board* (Leader del WP 2). Nell'ambito di questi ERA-Net, il Dipartimento ha potuto partecipare al coordinamento a livello europeo di tre bandi di ricerca transnazionali (il terzo conclusosi nel giugno 2013). Ciascun bando è il risultato del finanziamento di tutti i Paesi partecipanti all'ERA-Net con un meccanismo di *virtual common pot*, raggiungendo l'entità di 20-22 milioni di euro in totale. Il nostro dicastero ha investito circa un milione di euro per ciascun bando, permettendo ai ricercatori italiani di confrontarsi e interagire con i principali laboratori di ricerca europei. Il Ministero della salute, sempre attraverso il Dipartimento di sanità pubblica veterinaria, partecipa anche alla prima azione di coordinamento finanziata dall'UE a livello globale, GLOBAL-net in sanità animale (STARIDAZ “*Global Strategic Alliances for the Coordination of Research on the Major Infectious Diseases of Animals and Zoonoses*” febbraio 2011-marzo 2015). Quest'ultima azione di coordinamento mondiale della ricerca riguarda la sanità animale e in particolare le patologie emergenti che possono avere ricadute sulle produzioni e sulla salute pubblica. Anche in questa azione di coordinamento il Dipartimento rappresenta il Ministero della salute nel *governing board* (Leader del WP 5). Di rilievo il fatto che in questa azione di coordinamento globale l'UE è rappresentata da sei Stati membri e il Dipartimento è il rappresentante per l'Italia e quindi per l'UE stessa.

Il Dipartimento è parte attiva del “Gruppo di lavoro in sanità animale e benessere animale” (CWG) istituito alla fine del 2005 e del nuovo Gruppo strategico in Pesca e Acquacoltura (istituito a partire dall'aprile 2012), nell'ambito del Comitato perma-

nente UE per la ricerca in campo agricolo (SCAR), con l'obiettivo di fornire un luogo di dibattito per migliorare la collaborazione rispetto alla prioritizzazione e all'assegnazione della ricerca, creando le dinamiche e la concentrazione necessarie a fornire gli elementi di ricerca in sanità animale di cui hanno bisogno sia la dirigenza politica sia l'industria zootecnica europea. Tale partecipazione garantisce, inoltre, la sostenibilità dei prodotti dei vari ERA-Net, come per esempio dei database sviluppati in ambito EMIDA, che ora sono gestiti e mantenuti aggiornati attraverso l'opera dei partecipanti al CWG.

L'obiettivo principale del "Gruppo di lavo-

ro, CWG" è sviluppare una rete specifica e durevole di finanziatori della ricerca nazionale all'interno degli Stati membri e di quelli associati dell'UE, al fine di condividere informazioni, coordinare attività e progredire verso un'agenda di ricerca comune e attività di finanziamento della ricerca reciproche; tutto ciò nel campo della sanità e del benessere animale, includendo la sanità e il benessere delle specie oggetto di acquacoltura e lo studio di quelle condizioni che potrebbero minacciare la salute umana. All'interno del CWG, il DSVET e gli IZS impiegano le proprie risorse per interagire e condividere informazioni sulle attività di ricerca correnti e pianificate.

8.4. La ricerca sanitaria in ambito farmaceutico

La legge n. 189/2012 e il successivo DM del 2013 hanno radicalmente trasformato il quadro regolatorio nazionale della ricerca clinica in ambito farmaceutico, al fine di renderlo più efficiente in un contesto globale.

Il provvedimento ha introdotto il concetto di Autorità competente centralizzata, ora identificata esclusivamente con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la quale opera in perfetta simbiosi con l'ISS per quanto concerne la valutazione di studi di fase I. Inoltre, lo stesso decreto ha previsto la drastica riduzione dei Comitati etici operanti presso le strutture sanitarie, in quanto il numero globale di queste strutture era divenuto esageratamente elevato, specie in un confronto internazionale. Il processo di riorganizzazione è tuttora in corso e, nel momento in cui sarà completato da parte delle Regioni e delle Province Autonome, contribuirà ad aumentare la competitività dell'Italia a livello internazionale.

Infine, la legge n. 189/2012 ha previsto l'utilizzo esclusivo della tecnologia per il trasferimento telematico di tutta la documentazione sottesa all'avvio di una sperimentazione clinica, allo scopo di migliorare l'efficienza operativa del sistema. Si è inoltre in attesa che la Commissione Europea licenzi la proposta per

il nuovo Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abrogherà la Direttiva 2001/20/CE tuttora in vigore.

In questa fase si stanno valutando i limiti e i possibili ambiti di intervento sulle principali questioni poste:

- l'eccessiva brevità dei termini previsti per l'autorizzazione;
- la procedura di "approvazione tacita";
- il ruolo dei Comitati etici nella valutazione delle sperimentazioni cliniche;
- la compatibilità delle normative nazionali in materia di tutela dei soggetti;
- il diverso approccio da parte degli Stati membri nella realizzazione delle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- La tutela dei soggetti e il consenso informato
- Il risarcimento danni, l'assicurazione e il meccanismo di indennizzo nazionale in caso di sperimentazione clinica a basso livello di intervento
- Il portale UE centralizzato per la presentazione delle domande di sperimentazione clinica, la futura gestione dello stesso e del database unico europeo
- L'interazione fra tutti gli Stati Membri nel

processo di valutazione di una sperimentazione clinica

- I sistemi di audit negli Stati membri e nei Paesi terzi.

Tale Regolamento, cui la Commissione Europea sta lavorando con il coinvolgimento attivo di tutti gli Stati Membri (per l'Italia parte-

cipa il personale dell'AIFA, in ottemperanza del suo ruolo di Autorità Competente Unica), mira a regolamentare specifiche istanze legate alla sperimentazione clinica, al fine di renderla più agevole e sicura, incentivandone l'avvio e favorendo le domande di autorizzazione nell'UE.

PAGINA BIANCA

**Qualità del sistema, risorse,
strumenti informativi,
minitoraggio dei LEA,
comunicazione**

PAGINA BIANCA