



Accordo di Collaborazione per la realizzazione del
Progetto “ Epidemiologia molecolare di rotavirus in età pediatrica in
Italia.

Creazione di una rete di sorveglianza per monitorare
la diffusione e l'evoluzione di genotipi”

Tra

Istituto Superiore di Sanità, di seguito ISS, con sede in Roma, Viale
Regina Elena n. 299, C.F. 80211730587 nella persona del Direttore
degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, Dott.ssa Rosa
Maria Martoccia;

e

Direzione per la Prevenzione Regione Veneto , di seguito
Prevenzione Regione Veneto, con sede in Venezia, Via Dorsoduro
3901 cap. 30123 C. F. 80007580279 nella persona del Legale
Rappresentante, Dr.ssa Giovanna Frison

PREMESSO

- che con la legge 26 maggio 2004, n. 138, è stato istituito presso il Ministero della Salute il Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM), che opera attraverso convenzioni con vari enti, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità;

- che l'Organizzazione mondiale della Sanità ha avviato nel 2003 in accordo con U.S. Centers for Disease Control, un programma di ricerca per lo sviluppo di un vaccino contro i rotavirus (Rotavirus Vaccine Program) per ridurre l'incidenza nei paesi più poveri e incentivarne l'uso appropriato nei Paesi industrializzati ;
- che per la realizzazione del suddetto progetto il Ministero della Salute ha ritenuto necessario avvalersi della collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità –Dipartimento MIPI, quale organo tecnico-scientifico di elevata professionalità in grado di coordinare le attività di sorveglianza e di ricerca virologica delle strutture periferiche interessate, necessarie per l'attuazione del progetto;
- che l'Istituto Superiore di Sanità ha stipulato un Accordo di collaborazione con il Ministero della Salute – Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione, approvato con decreto approvativo registrato all'Ufficio Centrale del Bilancio al n. 11970 in data 1.01.2008 per lo svolgimento delle attività relative al suddetto progetto il cui responsabile scientifico per l'ISS è la Dr.ssa Lucia FIORE;
- che l'art.1 comma 3 dell'Accordo di Collaborazione Ministero/ISS prevede che l'ISS , al fine di realizzare il progetto , possa avvalersi della collaborazione di altri Enti e/o Associazioni pubbliche e/o private;
- che il Ministero, nel progetto esecutivo allegato all'Accordo di Collaborazione Ministero/ISS individua sette unità operative che collaboreranno con l'ISS a cui trasferire i fondi; tra queste è presente la Direzione per la Prevenzione Regione Veneto

- che, in considerazione di quanto premesso, è intento delle Parti addivenire alla sottoscrizione di un accordo che disciplini i termini principali di una collaborazione su progetto specifico;

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1

Oggetto

Oggetto della presente convenzione è l'attività di ISS e della Prevenzione Regione Veneto che, nel quadro delle rispettive competenze, e tenuto conto degli obiettivi di cui alle premesse, concordano di operare congiuntamente per la realizzazione del progetto Epidemiologia molecolare di rotavirus in età pediatrica in Italia. Creazione di una rete di sorveglianza per monitorare la diffusione e l'evoluzione di genotipi " così come riportato in dettaglio nell'allegato tecnico che è parte integrante del presente atto.

Art. 2

Durata

Le attività concordate con il presente atto avranno decorrenza a partire dalla data di sottoscrizione dell'accordo da entrambe le parti e scadranno il 15.02.2010

Art. 3

Contributo

Per lo svolgimento delle attività la Prevenzione Regione Veneto riceverà dall'ISS un contributo, pari a Euro 5.000,00 (cinquemila/00) che verrà interamente versato, subordinatamente al ricevimento dei ratei da parte del Ministero, secondo le seguenti modalità:

- 60 %, a titolo di anticipazione dopo la sottoscrizione del presente accordo e previa presentazione di richiesta di pagamento;
- 40 %, sarà corrisposto al termine della convenzione, dopo l'approvazione, da parte del responsabile scientifico dell'Istituto, della relazione scientifica finale e del rendiconto delle spese effettivamente sostenute corredato della relativa documentazione e previa presentazione di richiesta di pagamento.

Il trasferimento suddetto, avendo natura contributiva è da intendersi fuori dal campo di applicazione dell'Imposta sul Valore Aggiuntivo (IVA), ai sensi del combinato disposto degli Artt. 1, 2, e 3 del D.P.R. 26/1/72 n. 633.

La Prevenzione Regione Veneto dovrà utilizzare il contributo versato rispettando il piano economico presente nel progetto esecutivo allegato che costituisce parte integrante del presente atto.

L'eventuale quota di contributo non utilizzato risultante dalla rendicontazione finanziaria presentata dovrà essere restituito all'ISS.

La Prevenzione Regione Veneto dichiara di essere a conoscenza che l'erogazione del contributo è subordinata all'acquisizione, da parte dell'ISS, delle diverse rate di finanziamento da parte del Ministero, e s'impegna a tenere esente l'ISS da ogni eventuale pretesa derivante da terzi.

Art. 4

Responsabile scientifico

Il Responsabile scientifico, chiamato a sovrintendere alle attività di collaborazione, sarà per l'ISS la Dr.ssa Lucia FIORE, e per la Prevenzione Regione Veneto la Dr.ssa Francesca RUSSO.

Art. 5

Pubblicazioni e risultati della ricerca

Il Ministero potrà disporre dei risultati scientifici per qualunque uso, ivi compresa la pubblicazione di dati e notizie inerenti i risultati raggiunti con la realizzazione del progetto. Il Ministero partecipa alle attività di analisi, divulgazione e valorizzazione scientifica dei risultati delle attività di cui all'art.1. Le pubblicazioni dei risultati delle attività di cui all'art.1 , previo accordo con il Ministero, dovranno recare l'indicazione che il lavoro è stato svolto grazie al finanziamento del Ministero, riportando gli estremi dello stesso :(capitolo 4393-anno 2007). I dati generati dai flussi informativi previsti dalle attività oggetto del presente accordo e i risultati raggiunti con la realizzazione del progetto saranno pubblicati in appositi spazi del sito web del Ministero della Salute

Art. 6

Norme di gestione

Il contributo versato ai sensi del precedente Art. 3 sarà destinato a finanziare tutte le spese necessarie per la realizzazione del programma di collaborazione oggetto della presente convenzione. Le spese, effettivamente sostenute, dovranno essere relative al progetto e dovranno essere documentate con gli ordinativi ed i giustificativi di spesa che saranno allegati alla rendicontazione economica.

Art. 7

Risoluzione

La presente convenzione potrà essere risolta in ogni momento qualora uno dei contraenti dichiari l'impossibilità di attendere o

ALLEGATO A Dgr n. 6/15	del	pag.	
----------------------------------	------------	-------------	--

proseguire al programma di collaborazione, o per gravi inadempienze alle disposizioni della convenzione.

Art. 8

Responsabilità e Foro

Per ogni eventuale difficoltà in sede applicativa del presente atto, è costituito un comitato di composizione di tre membri, di cui uno designato dall'ISS, uno la Prevenzione Regione Veneto, e un terzo, con funzioni di presidente, designato da entrambi.

La presente convenzione, redatta in duplice originale viene approvata e sottoscritta in Roma e verrà registrata solo in caso d'uso con spese a carico della parte richiedente.

Per l'Istituto Superiore di Sanità

Il Direttore degli Affari
amministrativi e delle risorse
economiche
Dott.ssa Rosa M. Martoccia

Per la Direzione Prevenzione
Regione Veneto
Il legale rappresentante

dott.ssa Giovanna Frison

**Progetto**

Epidemiologia molecolare di rotavirus in età pediatrica in Italia. Creazione di una rete di sorveglianza per monitorare la diffusione e l'evoluzione di genotipi virali.

Dott.ssa Lucia Fiore

Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

OBIETTIVO GENERALE**Ottenimento di dati epidemiologici-molecolari in Italia, dall'introduzione della vaccinazione.**

L'obiettivo del presente progetto è l'ottenimento di dati coerenti relativi alla diffusione di rotavirus di gruppo A nella popolazione infantile suscettibile, con particolare riferimento ai casi clinici di particolare rilevanza, ospedalizzati o riferiti agli ambulatori ospedalieri di diverse città italiane. Saranno anche ricercati dati di epidemiologia molecolare, attraverso la caratterizzazione genotipica e/o di sequenza, sia in riferimento ai diversi picchi epidemici annuali che alla localizzazione geografica, al fine di stabilire le modalità di evoluzione molecolare dei ceppi virali anche in relazione alla introduzione di vaccini mono e polivalenti per uso umano. Il piano di sorveglianza sarà integrato e armonizzato con le altre reti di sorveglianza europee, in particolare con le attività di pertinenza dell'OMS e dell'ECDC.

Il raggiungimento dell'obiettivo del progetto richiede l'implementazione e l'armonizzazione delle tecniche di indagine cliniche, epidemiologiche e virologiche, della segnalazione e della raccolta dei dati, della raccolta dei campioni clinici e dell'analisi virologica di laboratorio. Sarà inoltre prioritario perfezionare il raccordo tra il centro di coordinamento presso l'ISS e i laboratori ospedalieri territoriali, al fine di aggiornare regolarmente i dati centralizzati presso il *database* che verrà implementato presso l'ISS.

OBIETTIVO SPECIFICO 1**Sviluppo della rete di sorveglianza in Italia.**

Nel primo anno dello studio si prevede di attivare un numero limitato di centri regionali del Nord, Centro e Sud Italia, già interessati alla partecipazione al programma nazionale, presso i quali esiste una consolidata prassi di raccolta dei campioni clinici da pazienti pediatrici con GE acuta ai fini dell'esame diagnostico di laboratorio per rotavirus. Ciascun centro collaborante dovrà assicurare annualmente il reclutamento di un numero di casi compreso tra i 150 e i 300, tra soggetti ospedalizzati e presentati all'ambulatorio ospedaliero per GE acuta. Tale numero è in grado di assicurare lo studio di 50-100 soggetti con infezione da rotavirus/centro/anno. La rete verrà in seguito ampliata coinvolgendo il maggior numero possibile di regioni italiane. Presso l'ISS, verrà approntato un sistema informatizzato per la raccolta e l'elaborazione delle informazioni clinico-epidemiologiche e virologiche, impiegando anche *software Bionumerics*, secondo protocolli per la gestione di dati analitici complessi, già in uso nelle reti *Enternet* e *FBVE*. I dati saranno elaborati e presentati annualmente in forma di *workshop* e di pubblicazioni e *report*.

OBIETTIVO SPECIFICO 2**Diagnosi di laboratorio e tipizzazione dei rotavirus identificati.**

Per ciascun caso sarà raccolto un campione di feci in fase acuta, il quale sarà esaminato localmente mediante test diagnostici commerciali in uso per la *routine* diagnostica presso ciascun

centro collaborante. I campioni positivi saranno successivamente sottoposti a caratterizzazione molecolare mediante test di *nested*-RT/PCR per i geni 4 e 9, al fine di identificare il genotipo binario G/P, secondo protocolli standardizzati a livello internazionale. Eventuali ulteriori analisi, quali sequenziamento nucleotidico dei geni in questione, saranno condotte per valutare la possibile diversità genomica tra ceppi virali di identico G e/o P tipo in periodi e/o zone geografiche differenti. L'esecuzione dei test di genotipizzazione sarà di regola condotta presso l'ISS, eccetto alcuni centri universitari che già da tempo sono impegnati in questo tipo di analisi. I dati di genotipizzazione regionali saranno anch'essi parte integrante del *database* costituito presso l'ISS, ai fini della definizione della popolazione di rotavirus circolanti in Italia. L'elaborazione dei dati di epidemiologia molecolare per le aree e i centri coinvolti nella sorveglianza consentirà di definire una *baseline* della circolazione dei diversi genotipi di rotavirus nel periodo precedente l'esecuzione delle attese campagne vaccinali. Questa servirà per valutare i possibili cambiamenti nel tempo e nel luogo tra i genotipi virali prevalenti e, in particolare, l'influenza esercitata dall'introduzione dell'immunità verso i ceppi vaccinali sul *pool* di rotavirus selvaggi.

(continua)

Obiettivo specifico 2	Diagnosi di laboratorio e tipizzazione dei rotavirus identificati.	
Indicatore di risultato	Numero di ceppi di rotavirus raccolti e analizzati, divisi per genotipo, per mese, per area geografica.	
Standard di risultato	<ul style="list-style-type: none"> - Zero trimestri con informazioni e/o ceppi non pervenute/i dai laboratori che partecipano alla sorveglianza - Completezza delle indagini virologiche effettuate sui campioni. 	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Indagini virologiche	Numero di ceppi di rotavirus sottoposti a genotipizzazione per centro/anno	10-60 secondo regione
	Numero di campioni inviati all'ISS per genotipizzazione	Tutti i campioni RV+, eccetto Palermo, Parma, Bari, Genova
	Frazione di rotavirus genotipizzati G	>80%
	Frazione di rotavirus genotipizzati P	>80%
	Sequenziamento nucleotidico	Tutti i campioni non-genotipizzabili
Costruzione <i>Database</i> con dati virologici	Deposizione dei dati di genotipizzazione in <i>DB</i> , a corredo di ciascun soggetto incluso nello studio	Tutti i casi esaminati

CRONOGRAMMA

Mese	rendicontazione											
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Redazione istruzioni per raccolta, invio, esame dei campioni												
Raccolta dei campioni clinici												
Analisi diagnostiche di base												
Invio dei campioni RV+ per genotipizzazione												
Tipizzazione e caratterizzazione degli isolati												
Inserimento dati in Database e analisi periodiche												
Pubblicazione report virologici												
Pubblicazione report complessivo epi/virologico del biennio di attività												

PIANO FINANZIARIO

Unità Operativa 1	referente	compiti			
Istituto Superiore di Sanità, Dip. MIPI <i>In collaborazione con:</i> Dip. SAAN	Lucia Fiore Franco M Ruggeri	<ul style="list-style-type: none"> - Coordinamento e azioni centrali: - Produzione e diffusione materiale informativo - Raccolta dati epidemiologici e virologici - Test di tipizzazione virologica - Elaborazione dati - Pubblicazione <i>report</i> 			
Risorse					
	Compiti e prodotti attesi	1° anno *	2° anno *	3° anno	totale
Personale					
1 tecnico	Analisi ed elaborazione dati	23.000	23.000		46.000
Beni e servizi					
Materiale di consumo	Analisi virologiche	12.000	12.000		24.000
Spedizioniere	Trasferimento materiali/campioni	2.000	2.000		4.000
Missioni					
Riunioni e convegni	Meeting annuali e presentazione dati	3.000	3.000		6.000
Trasferimenti	Centri di referenza con laboratori	27.500	27.500		55.000
Spese generali					
Overhead		7.500	7.500		15.000
Totale		75.000	75.000		150.000

* a seconda del progetto (annuale, biennale, triennale) le risorse finanziarie dovranno essere divise per singolo anno

Unità Operativa esterne con finanziamento (7)	Referente	Compiti	Finanziamento	
			1° anno	2° anno
Dip.di Igiene e Microbiologia Università di Palermo	Prof.ssa Serenella Arista	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Genotipizzazione G e P degli isolati dell'area - Invio dati e campioni all'ISS		
Dip.di Patologia Medicina di Laboratorio – Sez. di Microbiol Università di Parma	Prof.ssa Maria Cristina Medici	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Genotipizzazione G e P degli isolati dell'area - Invio dati e campioni all'ISS		
Dip. Sanità e Benessere animale Università di Bari	Prof. Vito Martella	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Genotipizzazione G e P degli isolati dell'area - Invio dati e campioni all'ISS		
Dip. di Scienze della Salute Università di Genova	Prof. Filippo Ansaldo	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Genotipizzazione G e P degli isolati dell'area - Invio dati e campioni all'ISS		
Direzione per la Prevenzione Regione Veneto	Dr. ssa Francesca Russo	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Invio dati e campioni all'ISS	2.500 circa 200 campioni + rota	2.500 circa 200 campioni + rota
Dip.to Sanità Pubblica Università degli Studi di Firenze	Prof. Nicola Comodo	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Invio dati e campioni all'ISS		
Istituto di Igiene Università di Ancona	Prof. Marcello D'Enrico	- Selezione casi clinici e raccolta dati su scheda - Raccolta campioni e diagnostica per rotavirus - Invio dati e campioni all'ISS		

* a seconda del progetto (annuale, biennale, triennale) le risorse finanziarie dovranno essere divise per singolo anno

ALLEGATO A Dgr n. 14/15	del	pag.	
-----------------------------------	------------	-------------	--

Centri di riferimento non Finanziati (effettueranno la raccolta dei campioni positivi per rotavirus che invieranno all'ISS). Questi centri fanno parte della rete di sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute ed hanno già esperienza nella sorveglianza delle malattie infettive.

LOMBARDIA

Prof.ssa Maria Barbi
Istituto di Virologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano

EMILIA ROMAGNA

Prof. ssa Maria Luisa Tanzi
Istituto di Igiene
Centro di Virologia
Università di Parma

UMBRIA

Prof.ssa Anna Iorio
Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Perugia

MOLISE

Prof. Guido Maria Grasso
Direttore
Dip. SAVA
Cattedra di Igiene
Università del Molise
Campobasso

CAMPANIA

Prof.ssa Maria Triassi
Direttore
Dipartimento di Scienze Mediche Preventive
Sezione di Igiene
Università degli Studi di Napoli

PUGLIA

Prof.ssa Cinzia Germinario
Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica
Sezione di Igiene
Università degli Studi di Bari

ABRUZZO

Dr.ssa Antonietta Salvi
Dip. Materno Infantile
e Medicina di Comunità
Lanciano

LAZIO

Prof. Anna Patti
Istituto di Igiene "G. Sanarelli"
Università "La Sapienza", Roma

ALLEGATO A Dgr n. 15/15	del	pag.	
-----------------------------------	------------	-------------	--

CALABRIA

Dott. Pierdomenico Mammi
Azienda Sanitaria n. 9
Locri

SARDEGNA

Prof. Paolo Castiglia
Università Studi di Sassari
Sassari