

# ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

## TRA

**Istituto Superiore di Sanità**, in seguito denominato ISS, con sede in Roma, 00161 Viale Regina Elena 299, CF 80211730587, rappresentato dal Direttore delle Risorse Umane ed Economiche Dr.ssa Rosa Maria Martocchia

## E

**Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA – Società Benefit – U.O. Tossicologia**, in seguito denominato “Maugeri”, con sede in Pavia, Via Salvatore Maugeri 4 CAP 27100, codice fiscale 02631650187, rappresentato dal Legale Rappresentante Prof. Mario Giovanni Melazzini.

### Premesso che

- il Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 1° ottobre 2012, come da ultimo modificato dal D.P.C.M. 21 ottobre 2013 – recante “Ordinamento delle strutture generali della Presidenza del Consiglio dei ministri” registrato alla Corte dei conti in data 21 novembre 2012-reg.n.9-foglio n.313 e, in particolare l’art. 17, co.2, per il quale spetta al DPA “*provvedere mediante sistemi di allerta precoce, come previsto dagli indirizzi europei in materia all’evidenziazione dei rischi e alla attivazione delle attività di prevenzione delle possibili conseguenze... derivanti dalla circolazione delle sostanze stupefacenti*”;
- L’Istituto Superiore di Sanità è organo tecnico scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e persegue la tutela della salute pubblica attraverso lo svolgimento delle funzioni di ricerca, controllo, consulenza regolazione e formazione e vanta una specifica e consolidata esperienza in studi e ricerche riguardanti le problematiche attinenti alle sostanze stupefacenti, le dipendenze e i comportamenti a rischio e svolge attività di monitoraggio e di sorveglianza su tutto il territorio nazionale dei comportamenti legati a stili di vite non salutari e dei servizi
- Il DPA ha finanziato l’ISS per la realizzazione di un progetto finalizzato alla organizzazione e gestione evoluta di un sistema nazionale di allerta precoce in materia di identificazione e di segnalazione di sostanze psicoattive denominato S.N.A.P. ISS
- Il progetto esecutivo sopra menzionato prevede la collaborazione con gli Istituti Clinici Maugeri SpA – Società Benefit – UO Tossicologia
- Nell’ambito del progetto S.N.A.P. ISS il DPA e l’ISS hanno sottoscritto un accordo di collaborazione per la realizzazione progetto HELP SNAP, che si allega (All. 1)

### si conviene e si stipula quanto segue:

#### **Art. 1 - Oggetto**

Oggetto del presente accordo è la collaborazione tra ISS e il Maugeri, che concordano di porre in essere congiuntamente ogni azione necessaria alla realizzazione delle attività del “Sistema Nazionale di Allerta Precoce in materia di identificazione segnalazioni di sostanze psicoattive.

Le specifiche attività che il Maugeri dovrà realizzare nell'ambito della presente collaborazione sono dettagliate nel piano esecutivo, allegato tecnico della convenzione ISS-DPA e facente parte integrante del presente accordo (Allegato 1).

### **Art. 2 - Durata**

L'efficacia del presente atto è subordinata alla sua pubblicazione sul sito istituzionale dell'ISS giurto disposto dell'art. 18, comma 5, D.L. n. 83/2012.

Nell'esercizio della loro autonomia contrattuale le parti stabiliscono che una volta verificatasi la condizione legale di cui sopra gli effetti dell'atto retroagiscono, in termini di ammissibilità delle spese, alla data del 24/06/2020. La scadenza del presente atto è il 23/06/2021, salvo proroga concordata e concessa dal DPA.

### **Art. 3 - Contributo**

Il contributo complessivo assegnato al Maugeri per l'esecuzione delle attività è pari ad € 100.000,00 che sarà erogato, subordinatamente al trasferimento dei fondi da parte del DPA, dall'ISS, secondo le seguenti modalità:

- un rateo, a titolo di anticipazione, pari a Euro 52.000,00, dopo la stipula e la pubblicazione sul sito ISS del presente accordo e dietro presentazione di regolare richiesta di pagamento;
- un rateo, pari a Euro 43.000,00 sarà corrisposta previa verifica della documentazione atta a comprovare le attività e le spese effettivamente sostenute a fronte della erogazione della prima tranche, corredata della dichiarazione attestante gli adempimenti delle prescrizioni di legge, fiscali e previdenziali relativamente alle attività oggetto di rendicontazione e della valutazione positiva dei risultati raggiunti;
- il saldo nella misura massima di Euro 5.000, sarà corrisposto previa verifica della documentazione atta a comprovare le attività e le spese effettivamente sostenute a fronte della erogazione della seconda tranche e delle successive spese sostenute sino a concorrenza dell'importo totale, corredata da una dettagliata relazione consuntiva per la valutazione finale dei risultati raggiunti. a conclusione del progetto, dietro presentazione di regolare richiesta di pagamento e previa rendicontazione economica

I trasferimenti di fondi, come disposto dall'art. 2, co. 3 lett. a, del DPR 633/1972, avverranno in regime di esclusione dal campo dell'I.V.A. avendo anch'essi natura contributiva.

Il Maugeri dichiara di essere a conoscenza che l'erogazione del finanziamento è subordinata all'acquisizione, da parte dell'ISS del contributo da parte del DPA e si impegna a tenere esente l'ISS da ogni eventuale pretese derivante da terzi.

Le richieste di pagamento dovranno essere emesse solo dopo apposita comunicazione dell'ISS dell'avvenuto trasferimento dei fondi da parte del DPA e, ai sensi degli artt. 3 e 6 del D.Lgs n. 136/2010 (Tracciabilità dei Flussi finanziari nell'ambito del Piano straordinario contro le mafie, nonché delega al Governo in materia di normativa antimafia), dovranno indicare il conto corrente bancario o postale dedicato ai pagamenti del presente accordo.

Il finanziamento di cui al presente articolo è da intendersi comprensivo di ogni e qualsiasi ritenuta ed onere anche fiscale, ed include in particolare l'importo dovuto per l'assolvimento dell'imposta di bollo su documenti e quietanze.

#### **Art. 4 - Responsabili Scientifici**

I responsabili scientifici, chiamati a coordinare le attività saranno per l'ISS la Dr.ssa Roberta Pacifici e, per il Maugeri, il Dr. Carlo Alessandro Locatelli.

#### **Art. 5 - Valutazione tecnica e rendicontazione finanziaria. Rimodulazioni**

- 1) La reportistica tecnica e la rendicontazione finanziaria saranno effettuate mediante l'utilizzo di modelli concordati con il DPA e mantenuti tali per l'intera durata dell'accordo.
- 2) Il DPA provvederà alla valutazione della reportistica e a redigere idonee attestazioni di conformità dei risultati.
- 3) Eventuali rimodulazioni del piano finanziario connesse alle attività progettuali potranno essere concordate, fermo restando l'importo totale previsto a carico del DPA, unicamente per iscritto e qualora se ne ravvisi motivata esigenza.

#### **Art. 6 - Riservatezza**

Tutte le informazioni fornite da ognuna delle Parti, dovranno essere considerate di carattere confidenziale. Esse non potranno essere utilizzate, per scopi diversi da quelli per i quali sono state fornite, senza una preventiva autorizzazione scritta dalla Parte che le ha fornite.

Le Parti si impegnano inoltre a porre in essere ogni attività e/o azione volta ad impedire che detti dati possano in qualche modo essere acquisiti da terzi in mancanza di un assenso formale della Parte che li ha rilasciati, riconoscendone sin d'ora a quest'ultima la piena proprietà, anche per quanto attiene a tutti i profili di proprietà intellettuale ad esse relativi.

Restano escluse dall'obbligo di riservatezza tutte le informazioni e conoscenze che siano di rilevanza per la sanità pubblica, in considerazione del ruolo istituzionale spettante all'ISS.

Gli obblighi di riservatezza di cui al presente Articolo rimarranno operanti fino a quando gli elementi oggetto di riservatezza non divengano di dominio pubblico.

Ai sensi del terzo comma dell'art. 2 del D.P.R. 16/04/2013 n. 62, gli obblighi di condotta previsti dal medesimo decreto sono estesi, per quanto compatibili, al presente Accordo. Nel caso in cui durante l'esecuzione del presente atto l'Ente violi i suddetti obblighi, opererà l'immediata risoluzione dell'accordo senza che possa essere pretesa alcuna forma di indennizzo.

#### **Art. 7 - Risultati Scientifici**

Per "Risultati scientifici" deve intendersi il complesso di conoscenze scientifiche e tecnologiche - tutelabili o meno come privative industriali - nonché eventuali prodotti o prototipi, conseguiti dalle attività di ricerca e sviluppo.

Ciascuna delle Parti è titolare esclusiva dei risultati suscettibili di privativa conseguiti autonomamente e con mezzi propri, ancorché, nell'ambito delle ricerche oggetto del presente Contratto.

Qualsiasi divulgazione di dati e/o pubblicazione di quanto prodotto dovrà essere preventivamente sottoposta all'Istituto che dovrà all'uopo acquisire il consenso del DPA. Trovano applicazione le disposizioni normative previste dalla Legge sul Diritto di Autore, di cui alla Legge 22.04.1941 n. 633 e successive modificazioni.

#### **Art. 8 - Proprietà Intellettuale**

Ciascuna Parte resta titolare dei diritti di proprietà industriale ed intellettuale relativi:

- al proprio “*background*”, intendendosi con questo termine tutte le conoscenze e le informazioni sviluppate e/o detenute a qualsiasi titolo autonomamente da ciascuna delle Parti antecedentemente alla stipula del presente accordo.
- al proprio “*sideground*”, intendendosi con questo termine tutte le conoscenze sviluppate e i risultati conseguiti da ciascuna delle Parti durante lo svolgimento della Ricerca, ma al di fuori ed indipendentemente dalla stessa, anche se attinenti al medesimo campo scientifico.

Ciascuna Parte ha accesso libero, non esclusivo, gratuito, senza diritto di sub-licenza, limitato alla durata e alla realizzazione delle attività oggetto del contratto, alle informazioni, conoscenze tecniche preesistenti ed ai diritti di proprietà intellettuale a queste riferite, detenute dall'altra Parte prima della firma del contratto e necessarie per lo svolgimento delle attività. Qualsiasi accesso al *background* per ragioni diverse da quelle sopra indicate dovrà essere negoziato con accordo separato.

Le parti, nel rispetto dei diritti riconosciuti agli inventori, si impegnano a concordare mediante apposito accordo il regime di proprietà, di utilizzo, di diffusione e di pubblicazione dei risultati, brevettabili e non, derivanti dall'esecuzione del progetto, nel rispetto di quanto stabilito dall'art.65 del D.Lgs. N. 30 del 2005 relativo a “invenzioni dei ricercatori, delle Università e degli Enti pubblici di ricerca”, nel rispetto dell'effettivo apporto inventivo”, con le modalità di cui al precedente art. 7, ultimo comma.

#### **Art. 9 - Pubblicazioni**

I risultati dello studio verranno presentati e diffusi in tutte le sedi opportune e divulgati attraverso la pubblicazione di articoli scientifici e divulgativi e la partecipazione a convegni, fermo restando l'impegno di entrambe le parti a non divulgare dati e informazioni aventi carattere di riservatezza raccolti durante l'attività di ricerca oggetto del presente Accordo.

Le Parti si impegnano inoltre a riportare nelle pubblicazioni che il lavoro è stato realizzato in collaborazione con la Presidenza del Consiglio – DPA Politiche Antidroga.

#### **Art.10 - Tutela dei dati personali**

Le Parti provvedono al trattamento ed alla comunicazione dei dati personali relativi al presente accordo nell'ambito del perseguimento dei propri fini, nonché si impegnano a trattare i dati personali unicamente per le finalità connesse all' esecuzione del presente accordo, in conformità al disposto del D. Lgs. n. 196/2003 (“Codice in materia di protezione dei dati personali”) e dal Regolamento UE 679/2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento e alla libera circolazione dei dati personali ed al conseguente D.Lgs. n. 101/2018.

#### **Art. 11 - Recesso**

Entrambe le Parti si riservano la facoltà di recedere anticipatamente dal presente accordo per documentati motivi.

La parte che esercita il recesso dovrà comunicare per iscritto a mezzo racc.ta inviata alle rispettive sedi legali o a mezzo pec agli indirizzi sotto indicati il proprio intendimento con un preavviso di almeno trenta giorni.

PEC ICS [ufficio.legale@pec.icsmaugeri.it](mailto:ufficio.legale@pec.icsmaugeri.it)

PEC ISS [finanziamenti.ricerca@pec.iss.it](mailto:finanziamenti.ricerca@pec.iss.it)

#### **Art. 12 - Modifiche dell'Accordo**

Eventuali modifiche alla presente o alle attività descritte nell'allegato 1, conseguenti allo sviluppo del progetto, saranno concordate per iscritto fra le parti.

### **Art. 13 - Risoluzione delle controversie e foro competente**

In caso di controversia nell'interpretazione o nell'esecuzione del presente accordo, le Parti si impegnano ad una negoziazione conciliativa, in buona fede.

Qualora non sia possibile transigere né conciliare stragiudizialmente la controversia, è ammesso il ricorso, in via esclusiva, al Tribunale di Roma

### **Art. 14 - Registrazione**

Il presente accordo è sottoscritto con firma digitale e verrà registrato solo in caso d'uso con spese a carico della parte richiedente.

L'imposta di bollo è assolta in modalità virtuale ad esclusiva cura dell'Istituto (autorizzazione n.99718/2016 dell'Agenzia delle Entrate – D.R. Lazio) ed il relativo onere economico è ripartito tra le parti nella misura del 50%.

La ICS Maugeri provvederà a versare l'importo indicato dall'ISS a mezzo bonifico bancario sul seguente cc

Numero conto 22349

Intestazione conto TESORERIA CENTRALE DELLO STATO - BANCA D'ITALIA

Iban IT65U0100003245350200022349

### **Art. 15 - Norme di rinvio**

Per quanto non previsto dal presente Accordo si applicano le disposizioni di legge.

Per **Istituto Superiore di Sanità**

Per **Istituti Clinici Scientifici  
Maugeri SpA – Società Benefit**

***Dott.ssa Rosa Maria Martoccia***

***Prof. Mario Giovanni Melazzini***

---

---



**Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Dipartimento per le Politiche Antidroga**



**ACCORDO DI COLLABORAZIONE INTERISTITUZIONALE**

**TRA**

**LA PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI –  
DIPARTIMENTO PER LE POLITICHE ANTIDROGA**

**E**

**L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Progetto per il miglioramento dell'identificazione analitica delle NPS in matrici  
biologiche e**

**non biologiche**

**Progetto "HELP SNAP"**

\*\*\*

**LA PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI – DIPARTIMENTO PER LE  
POLITICHE ANTIDROGA**, con sede in Via della Ferratella in Laterano, 51 – 00184 Roma  
(di seguito denominato anche "Dipartimento" o "DPA"), codice fiscale 80188230587,  
rappresentato dal Capo del Dipartimento, Cons. Maria Contento

**E**

**L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ** con sede in Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma  
(di seguito denominato anche "Istituto" o "ISS"), codice fiscale 80211730587, rappresentato  
dal Presidente, Prof. Silvio Brusaferrò

**VISTA** la legge 23 agosto 1988, n. 400, recante disciplina dell'attività di Governo e  
ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri;

**VISTO** il Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze  
psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato  
con D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni, il quale, all'art.1,  
prevede l'istituzione dell'Osservatorio Permanente per la verifica del fenomeno della  
tossicodipendenza;

**VISTO** l'art. 15 comma 1 della legge 7 agosto 1990 n. 241 secondo cui le amministrazioni pubbliche possono concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune;

**VISTO** il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 303, recante “Ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59” e in particolare l'art. 7, comma 2, il quale dispone che il Presidente del Consiglio determina, con proprio decreto, le strutture della cui attività si avvalgono i Ministri o Sottosegretari delegati;

**VISTO** il decreto legge 16 maggio 2008, n. 85, recante “Disposizioni urgenti per l'adeguamento delle strutture di Governo in applicazione dell'art. 1, commi 376 e 377, della legge 24 dicembre 2007, n. 244”, convertito, con modificazioni, nella legge 14 luglio 2008, n. 121;

**VISTO** il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 29 ottobre 2009, recante l'istituzione del DPA per le Politiche Antidroga registrato alla Corte dei conti in data 17 novembre 2009 - Reg. n. 10 – Fog. n.62;

**VISTO** il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 22 novembre 2010, recante la disciplina dell'autonomia finanziaria e contabile della Presidenza del Consiglio dei ministri;

**VISTO** il Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 1° ottobre 2012, come da ultimo modificato dal D.P.C.M. 21 ottobre 2013 – recante “Ordinamento delle strutture generali della Presidenza del Consiglio dei ministri” registrato alla Corte dei conti in data 21 novembre 2012- reg.n.9-foglio n.313 e, in particolare l'art. 17, co.2, per il quale spetta al DPA “*provvedere mediante sistemi di allerta precoce, come previsto dagli indirizzi europei in materia all'evidenziazione dei rischi e alla attivazione delle attività di prevenzione delle possibili conseguenze... derivanti dalla circolazione delle sostanze stupefacenti*”;

**VISTO** il Decreto Ministeriale del 20 novembre 2012 con il quale è stata stabilita l'organizzazione del Dipartimento politiche antidroga;

**VISTA** la legge 17 dicembre 2012 n. 221, recante conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 18 ottobre 2012 n. 179, concernente ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese, che stabilisce che a fare data dal 1° gennaio 2013 gli accordi di cui al comma 1, dell'art. 15 della legge 7 agosto 1990 n. 241, sono sottoscritti con firma digitale, ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 ovvero con altra firma elettronica qualificata, pena la nullità degli stessi;

**VISTO** l'art. 1, comma 1, dello Statuto dell'ISS, approvato con Decreto del Ministero della Salute, di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze 24 ottobre 2014, sulla base dell'art. 2 del D.Lgs. 28 giugno 2012, n. 106 “Riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute”, secondo il quale l'Istituto, “*quale organo tecnico scientifico del Servizio sanitario nazionale persegue la tutela della salute pubblica, in particolare attraverso lo svolgimento delle funzioni di ricerca, controllo, consulenza, regolazione e formazione*”, e in ragione di tali compiti, è in possesso di specifica e consolidata esperienza in studi e ricerche riguardanti le problematiche attinenti alle sostanze stupefacenti, le dipendenze e i comportamenti a rischio e svolge attività di monitoraggio e di sorveglianza su tutto il territorio nazionale dei comportamenti legati a stili di vita non salutari e dei servizi;

**VISTO**, in particolare, l'art. 2, comma 3, del D.M. 24 ottobre 2014, secondo cui l'ISS, quale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, per l'espletamento delle proprie funzioni e di ogni attività connessa, può stipulare convenzioni, accordi e contratti con soggetti pubblici o privati, nazionali ed internazionali;

**CONSIDERATO** che le attività oggetto del presente accordo soddisfano i criteri riportati nell'art. 5, co. 6 del D.Lgs. 50/2016, in quanto l'accordo medesimo realizza una cooperazione tra Amministrazioni predisposta a garantire che il servizio pubblico da svolgere sia prestato nell'ottica di conseguire gli obiettivi che esse hanno in comune, esclusivamente finalizzato all'interesse pubblico e, inoltre, l'istituto non svolge sul mercato aperto l'attività interessata dalla cooperazione;

**VISTO** l'accordo sottoscritto in data 29 marzo 2017 tra il Dipartimento e l'Istituto relativo al sistema nazionale di allerta precoce antidroga - identificazione e segnalazione di sostanze psicoattive e, in particolare, per l'attuazione del progetto denominato "SNAP-ISS";

**CONSIDERATO** altresì che, con Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 27 dicembre 2017 stato ricostituito l'Osservatorio nazionale permanente sull'andamento del fenomeno droga, di cui all'art. 1 del D.P.R. n. 309/1990, alle cui riunioni l'ISS può partecipare su invito del Capo Dipartimento politiche antidroga;

**VISTO** l'accordo sottoscritto il 28 febbraio 2018 tra il Dipartimento e l'Istituto in materia di acquisizione degli standard delle nuove sostanze psicoattive e partecipazione a programmi di Valutazione Esterna di Qualità -Progetto "NSP -LABVEQ";

**CONSIDERATO** che è interesse del Dipartimento e dell'Istituto innalzare i livelli della *performance* e della capacità metodologica dei laboratori afferenti ai centri collaborativi del Sistema nazionale di allerta, valorizzando la pregressa esperienza maturata dall'Istituto stesso tramite la condivisione degli approcci metodologici per l'analisi delle nuove sostanze psicoattive e per il miglioramento dell'organizzazione dei circuiti inter-laboratoriali facenti capo al predetto sistema;

**CONSIDERATO** che il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) si trova quotidianamente ad affrontare la velocità con cui le Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) appaiono sul mercato, la mancanza di informazioni sulla loro effettiva potenza e sugli effetti, congiuntamente alla loro possibilità di distribuzione capillare su scala mondiale via Internet, deep web, dark web o canali classici di spaccio rappresentando una vera e propria sfida per il Sistema;

**CONSIDERATO** che spesso per i laboratori di farmacotossicologia si aggiunge la mancanza di standard analitici e non alla carenza di dati specifici, di metodi validati e di letteratura scientifica accreditata e di riferimento, di librerie adeguatamente aggiornate per la strumentazione e tecniche sempre più sofisticate di screening;

**CONSIDERATO** che ai centri clinici si impone sempre più la necessità di perfezionare le possibilità diagnostiche per i pazienti con intossicazione da NPS, per esempio, utilizzando matrici biologiche alternative, che immagazzinano le sostanze più a lungo e sarebbero in grado di contribuire efficacemente ad una diagnosi più precoce e specifica.



**ESAMINATA** la proposta avanzata dall'Istituto con PEC acquisita dal DPA con prot. 739 del 22/04/2020 e corredata di un dettagliato progetto tecnico e di una scheda finanziaria, sulla quale il Dipartimento ha concordato, ritenendola idonea a soddisfare sia le esigenze connesse all'implementazione dell'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, attraverso il miglioramento delle performance analitiche dei laboratori afferenti ai centri collaborativi e ai servizi clinici, funzionali allo SNAP e presenti in tutto il Paese, sia per quanto concerne il profilo della spesa, in quanto la infungibilità delle prestazioni dell'Istituto stesso quale organo di riferimento nazionale per la gestione del sistema di allerta non consente la individuazione sul mercato libero di prezzi o, comunque, di criteri di specifica comparabilità;

**VISTO** il decreto del Segretario Generale della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 07 gennaio 2019, registrato alla Corte dei Conti al n. 501 del 27 febbraio 2019, con il quale è stato conferito l'incarico di Coordinatore dell'Ufficio tecnico scientifico e affari generali nell'ambito del Dipartimento per le politiche antidroga, alla dott.ssa Elisabetta Simeoni;

**VISTO** il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 4 ottobre 2019, registrato alla Corte dei Conti il 23 ottobre 2019, reg. n. 2012, con il quale è stato conferito l'incarico di Capo del Dipartimento per le politiche antidroga al Cons. Maria Contento;

**VISTO** il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 23 dicembre 2019 concernente l'approvazione del Bilancio di previsione della Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'anno finanziario 2020 e per il triennio 2020-2022;

**ACQUISITO** l'assenso del Segretario Generale della Presidenza del Consiglio dei Ministri alla sottoscrizione del presente accordo, richiesto dal Dipartimento per le politiche antidroga con prot. DPA 755 del 28 aprile 2020, rilasciato in data 4 maggio 2020 e acquisito dal DPA con prot. n. 790 del 5 maggio 2020;

**RITENUTO** pertanto necessario procedere alla stipula dell'apposito accordo per la realizzazione del progetto "HELP SNAP" sopra menzionato;

**IL DIPARTIMENTO PER LE POLITICHE ANTIDROGA**

**E**

**L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**CONVENGONO E STIPULANO**

**Art. 1**

**(Premesse e allegati)**

1) Le premesse e gli allegati fanno parte integrante e sostanziale del presente accordo.

## **Art. 2**

### **(Oggetto e attività)**

1) Il Dipartimento e l'ISS intendono realizzare un'azione congiunta per la realizzazione del progetto "HELP SNAP", allegato al presente accordo di cui costituisce parte integrante e sostanziale, finalizzato all'implementazione dell'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, attraverso il miglioramento delle performance analitiche dei laboratori afferenti ai centri collaborativi e ai servizi clinici, funzionali allo SNAP e presenti in tutto il Paese.

2) Più in particolare, l'accordo ha per oggetto le seguenti azioni:

- a) approvvigionamento e distribuzione di standard di NPS ai Centri Collaborativi;
- b) sviluppo, validazione e condivisione di metodologie analitiche per l'analisi quali-quantitativa di NPS in reperti non biologici e matrici biologiche convenzionali (sangue e urina) e non convenzionali (saliva, capelli);
- c) organizzazione di un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche non convenzionali mediante l'invio dei differenti campioni e stesura di un report di valutazione delle performances generali e dei singoli laboratori;
- d) valutare l'importanza, l'utilità, l'affidabilità e gli eventuali limiti della matrice "fluido orale" nell'identificazione delle intossicazioni acute da NPS;
- e) migliorare l'identificazione delle NPS nei casi di intossicazione che giungono all'osservazione tardivamente attraverso l'analisi della "matrice cheratinica" al fine di correlare l'assunzione di NPS con la comparsa di psicosi acute;
- f) mettere a punto tecniche analitiche di screening di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti;
- g) fornire Procedure Operative Standard e flow charts.

## **Art. 3**

### **(Modalità di realizzazione e impegni delle parti)**

- 1) Ai fini dell'attuazione del presente accordo, il Dipartimento:
  - a) cura i compiti di coordinamento generale e strategico delle attività;
  - b) provvede alla verifica e alla rendicontazione della documentazione tecnica e finanziaria;
  - c) redige apposite attestazioni di conformità dei risultati ai fini degli adempimenti amministrativo-contabili necessari all'erogazione delle risorse a valere sul capitolo 771 del bilancio di previsione della Presidenza del Consiglio dei Ministri — esercizio finanziario 2020 e triennio 2020-2022;
  - d) diffonde per il tramite del proprio sito istituzionale dati e informazioni utili, promuovendole anche in proiezione internazionale ed europea.

2) Ai fini dell'attuazione del presente accordo, l'ISS:

- a) *per quanto riguarda l'obiettivo di approvvigionamento e distribuzione di standard di NPS ai Centri Collaborativi* provvederà a disporre di una biblioteca di standard specifici e aggiornati e a conduzione del SNAP;
- b) *per quanto riguarda l'obiettivo di sviluppo, validazione e condivisione di metodologie analitiche per l'analisi quali-quantitativa di NPS in reperti non biologici e matrici biologiche convenzionali (sangue e urina) e non convenzionali (saliva, capelli)*, disporrà che tutti i laboratori aderenti al network possano collocare standard di riferimento in soluzione, anche a bassa concentrazione, specifici per la caratterizzazione delle nuove molecole a bordo della strumentazione in propria dotazione;
- c) *per quanto riguarda l'obiettivo di organizzazione di un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche non convenzionali mediante l'invio dei differenti campioni e stesura di un report di valutazione delle performances generali e dei singoli laboratori*, il CNDD e i laboratori dei Centri collaborativi si occuperanno della messa a punto e della validazione delle metodologie di analisi per la determinazione delle in matrici biologiche non convenzionali;

L'ISS inoltre coordinerà le Unità Operative affinché:

- d) *per quanto riguarda l'obiettivo di valutare l'importanza, l'utilità, l'affidabilità e gli eventuali limiti della matrice "fluido orale" nell'identificazione delle intossicazioni acute da NPS*, sia verificato di quali e quante NPS sono determinabili nel fluido orale, per quanto tempo ne è verificabile la positività, a quali livelli di concentrazione e con quale relazione rispetto alla quantità presente nel sangue;
- e) *per quanto riguarda l'obiettivo di migliorare l'identificazione delle NPS nei casi di per quanto riguarda l'obiettivo di intossicazione che giungono all'osservazione tardivamente attraverso l'analisi della "matrice cheratinica" al fine di correlare l'assunzione di NPS con la comparsa di psicosi acute*, siano perfezionate le possibilità diagnostiche per i pazienti con intossicazione dal NPS che vengono presi in carico tardivamente e che risultano negativi alla ricerca di NPS nelle matrici analitiche convenzionali normalmente utilizzate nelle attività d'urgenza, anche quando l'anamnesi è positiva;
- f) *per quanto riguarda l'obiettivo di mettere a punto tecniche analitiche di screening di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti*, si proceda con tecniche ifenate di ultima generazione ad elevatissime prestazioni quali Gas Cromatografia a tecnica intuvo accoppiata alla spettrometria di massa e la Cromatografia liquida ad ultraprestazione accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS);
- g) *per quanto riguarda l'obiettivo di fornire Procedure Operative Standard e flow charts*, siano trasferite le metodologie validate su strumentazioni più semplici;
- h) i dati e gli archivi elettronici generati dai flussi informativi previsti dalle attività congiunte saranno messi a disposizione da parte dell'ISS, in formato elettronico, al termine del progetto e comunque, qualora richiesto – per particolari esigenze, dal DPA.

## Art. 4

### (Risorse finanziarie e modalità di pagamento)

1) Il presente accordo viene stipulato per un importo complessivo pari ad euro 350.000,00 (trecentocinquantamila/00), di cui 300.000,00 (trecentomila/00) a carico del Dipartimento per le politiche antidroga ed euro 50.000,00 (cinquantamila/00) quale co-finanziamento da parte dell'ISS.

2) L'importo di cui al comma 1 sarà erogato dal DPA a valere sul capitolo 771 – CDR 14 del bilancio di previsione della Presidenza del Consiglio dei Ministri - esercizio finanziario 2020 e triennio 2020-2022 e sarà così ripartito:

- euro 156.000,00 (centocinquantaseimila/00) a valere sul capitolo 771 – esercizio finanziario 2020;

- euro 144.000,00 (centoquarantaquattromila/00) a valere sul capitolo 771 – esercizio finanziario 2021.

3) Il co-finanziamento dell'ISS sarà attestato da apposita dichiarazione.

4) Le Parti danno, comunque, atto che il valore economico complessivo dell'accordo è da ritenersi superiore all'importo di cui al comma 1 in ragione degli ulteriori costi che l'ISS sosterrà (*know how, strutture, costi materiali e immateriali*).

5) Le somme a carico del DPA, erogate a titolo di parziale ristoro delle spese effettivamente sostenute e documentate dall'ISS per l'espletamento delle attività previste nel presente accordo, saranno erogate secondo le seguenti modalità:

a) la prima tranche, pari ad euro 156.000,00 (centocinquantaseimila/00), sarà corrisposta successivamente alla sottoscrizione del presente accordo, in esito agli adempimenti di registrazione da parte dell'organo di controllo, previa comunicazione dell'avvenuto avvio delle attività, di formale richiesta di pagamento e dell'emissione di nota di debito che l'ISS dovrà far pervenire al DPA. Le note di debito dovranno essere inviate ad ogni richiesta formale di pagamento ed emesse solo dopo la positiva valutazione da parte del DPA;

b) la seconda tranche, pari a euro 129.000,00 (centoventinovemila/00) sarà corrisposta previa verifica della documentazione atta a comprovare le attività e le spese effettivamente sostenute a fronte della erogazione della prima tranche, corredata della dichiarazione attestante gli adempimenti delle prescrizioni di legge, fiscali e previdenziali relativamente alle attività oggetto di rendicontazione e della valutazione positiva dei risultati raggiunti;

c) il saldo, pari ad euro 15.000,00 (quindicimila/00) sarà corrisposto previa verifica della documentazione atta a comprovare le attività e le spese effettivamente sostenute a fronte della erogazione della seconda tranche e delle successive spese sostenute sino a concorrenza dell'importo totale, corredata da una dettagliata relazione consuntiva per la valutazione finale dei risultati raggiunti.

6) Gli importi di cui al comma precedente del presente articolo saranno versati dal Dipartimento mediante accredito delle somme sul c/c di tesoreria n. 22349 – IBAN IT65U0100003245350200022349 – Banca d'Italia.

## **Art. 5**

### **(Valutazione tecnica e rendicontazione finanziaria. Rimodulazioni)**

- 1) La reportistica tecnica e la rendicontazione finanziaria saranno effettuate dall'ISS mediante l'utilizzo di modelli concordati con il DPA e mantenuti tali per l'intera durata dell'accordo.
- 2) Il DPA provvederà alla valutazione della reportistica e a redigere idonee attestazioni di conformità dei risultati.
- 3) Eventuali rimodulazioni del piano finanziario connesse alle attività progettuali potranno essere concordate, fermo restando l'importo totale previsto a carico del DPA, unicamente per iscritto e qualora se ne ravvisi motivata esigenza.

## **Art. 6**

### **(Pubblicazioni, divulgazione dei dati e comunicazione)**

- 1) Eventuali pubblicazioni effettuate in relazione al presente accordo e ai relativi risultati dovranno evidenziare la controparte nella dicitura "*Progetto attivato in collaborazione con .....*".
- 2) Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, ad assicurare che soggetti terzi eventualmente coinvolti nell'esecuzione del presente accordo dichiarino espressamente la reciproca collaborazione nelle pubblicazioni scientifiche e ne diano adeguato risalto in tutte le comunicazioni verso l'esterno, in particolare attraverso pubblicazioni scientifiche congiunte, eventi e partecipazioni congressuali, azioni divulgative e di formazione risultanti da tali attività.
- 3) Ogni pubblicazione terrà conto del fine di sanità pubblica che l'ISS è impegnato a perseguire in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale in Italia, congiuntamente alle funzioni istituzionalmente svolte in materia di salute pubblica nazionale.
- 4) I dati personali e gli archivi elettronici raccolti saranno trattati a norma del successivo art. 7.

## **Art. 7**

### **(Trattamento dei dati personali e *privacy*)**

- 1) Ciascuna delle Parti è tenuta a assumere tutte le iniziative necessarie a garantire che l'attività summenzionata si realizzi nel rispetto della disciplina dettata dal codice in materia di protezione dei dati personali di cui al nuovo Regolamento UE 679/2016 sulla *privacy*.

## **Art. 8**

### **(Responsabili del procedimento e referenti per l'anticorruzione e la trasparenza)**

1) I responsabili del procedimento scaturente dall'attuazione del presente accordo, in conformità alla legge 7 agosto 1990 n. 241, sono individuati, per il DPA, nel Coordinatore dell'Ufficio tecnico-scientifico e affari generali e, per l'ISS, nel Direttore delle Risorse Umane ed Economiche Dr.ssa Rosa Maria Martoccia.

2) Ai fini del presente accordo, le funzioni di referenti in materia di prevenzione della corruzione, ai sensi della normativa vigente, sono svolte, per quanto di competenza, per il DPA dal Dirigente del Servizio I e per l'ISS, nel Direttore Centrale degli Affari Generali Dr. Maurizio Pasquali.

## **Art. 9**

### **(Responsabile scientifico)**

1) Il coordinatore del progetto esecutivo allegato al presente accordo è individuato nella dott.ssa Roberta Pacifici del Centro nazionale dipendenze e doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma.

2) I responsabili scientifici delle Unità Operative sono individuati: per l'UO 1 - Centro nazionale dipendenze e doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, nella dott.ssa Roberta Pacifici; per l'UO 2 - Centro Antiveleeni di Pavia - CNIT-LabTox - ICS Maugeri IRCCS, Pavia, nel Prof. Carlo Alessandro Locatelli; per l'UO 3 - Unità di Ricerca di Tossicologia Forense – SAIMLAL, Università La Sapienza, Roma, nel Prof. Enrico Marinelli.

## **Art. 10**

### **(Referente amministrativi)**

1) Per il DPA, il referente amministrativo-contabile dell'accordo è individuato nella dott.ssa Patrizia Salomone, il referente per la rendicontazione finanziaria dell'accordo è individuato nella dott.ssa Raffaella Esposito.

2) Per l'ISS, il referente amministrativo dell'accordo è individuato Dr.ssa Rosa Maria Martoccia.

## **Art. 11**

### **(Durata. Efficacia. Proroghe)**

1) Il presente accordo, sottoscritto digitalmente, ha la durata di dodici mesi ed è efficace a decorrere dalla data dell'avvenuta registrazione da parte del competente organo di controllo.

2) Eventuali proroghe, motivate da speciali ragioni di carattere tecnico, scientifico o organizzativo, potranno essere concordate per iscritto entro i 30 giorni precedenti alla data di scadenza dell'accordo.

**Art. 12**

**(Manleve)**

1) Il Dipartimento non è responsabile per eventuali danni che possano derivare a terzi dalla gestione delle attività progettuali da parte dell'ISS.

2) Le Parti si impegnano a sollevarsi reciprocamente da eventuali danni, spese e costi che possano sorgere in conseguenza di azioni che comportino responsabilità dirette di una delle parti stesse verso terzi.

**Art. 13**

**Foro competente**

1) Per qualsiasi controversia tra le parti in relazione all'interpretazione, all'esecuzione del presente accordo e dell'allegato progetto esecutivo, il Foro competente è quello di Roma.

*Il presente accordo, debitamente firmato in modalità digitale, sarà trasmesso al competente organo di controllo ai sensi delle vigenti disposizioni normative.*

per l'Istituto Superiore di Sanità  
Il Presidente  
Prof. Silvio Brusaferrò

per il Dipartimento per le politiche antidroga  
Il Capo Dipartimento  
Cons. Maria Contento



## Progetto

# HELP SNAP

## Progetto per il miglioramento dell'identificazione analitica delle NPS in matrici biologiche e non biologiche

<b>Titolo del Progetto</b>	HELP SNAP Progetto per il miglioramento dell'identificazione analitica delle NPS in matrici biologiche e non biologiche
<b>Ente Affidatario</b>	Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale Dipendenze e Doping

<b>Unità Operative</b>	<b>Coordinatore del progetto:</b> Roberta Pacifici
<b>UO 1</b>	Roberta Pacifici: <b>Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) – Istituto Superiore di Sanità, Roma</b>
<b>UO2</b>	Carlo Alessandro Locatelli: <b>U.O. Servizio di Tossicologia, Centro Antiveleni- Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Laboratorio di Tossicologia Clinica e Sperimentale (CNIT-LabTox) - Istituti Clinici Scientifici (ICS) Maugeri IRCCS, Pavia.</b> Denominato di seguito: <b>Centro Antiveleni di Pavia-CNIT-LabTox - ICS Maugeri IRCCS</b>
<b>UO3</b>	Enrico Marinelli: <b>Unità di Ricerca di Tossicologia Forense, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore (SAIMLAL) – Università La Sapienza, Roma.</b> Denominato di seguito: <b>Unità di Ricerca di Tossicologia Forense - SAIMLAL Università La Sapienza, Roma</b>

<b>Durata</b>	12 mesi	
<b>Budget totale:</b> € 350.000,00	A carico DPA: € 300.000,00	Cofinanziamento ISS: € 50.000,00



## Premesse

In conformità con quanto indicato nella Decisione del Consiglio dell'Unione Europea nel 2005 (2005/387/JHA), il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha attivato in Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) in materia di segnalazioni di sostanze psicoattive, finalizzato all'individuazione precoce di fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute correlati alla comparsa di nuove droghe e di nuove modalità di consumo di droghe classiche e delle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) ed all'attivazione di azioni di risposta rapida attraverso il coinvolgimento attivo e tempestivo delle organizzazioni deputate alla difesa ed alla promozione della salute.

Nel marzo 2017 è stato siglato un accordo che affida al Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il coordinamento del Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP-ISS) sulle Nuove Sostanze Psicoattive. In questo ambito è nata la nuova piattaforma (<https://snap.iss.it>) che rappresenta un sistema informatico strategico per una capillare adesione allo SNAP, in quanto semplifica la raccolta delle informazioni sul territorio nazionale, ottimizzando le segnalazioni in entrata/uscita e facilitando la partecipazione al network da parte dei singoli centri collaborativi.

Questo nuovo "applicativo web" raccoglie, gestisce e sistematizza le notizie in arrivo sia dall'Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze di Lisbona (European Monitoring Centre for drugs and drug addiction, EMCDDA) che dai centri collaborativi presenti sul territorio nazionale, con l'obiettivo – dopo aver effettuato analisi e verifiche – di fornire una risposta tempestiva/operativa in un sistema realmente integrato che diffonda le informazioni con diversi livelli di allerta. Tutte le segnalazioni (europee/italiane) inerenti sequestri, campionamenti o casi clinici, confluiscono in un unico contenitore fruibile online dai soggetti (accreditati), al fine di renderle poi disponibili agli enti preposti, attraverso la diramazione di informative o di allerte. Il sistema, inoltre, raccoglie le nuove molecole (NPS) in un archivio interrogabile (da soggetti registrati) dove, per i casi clinici, è possibile effettuare ricerche mirate anche per sintomo e apparato; ciò per rendere più efficaci gli interventi di primo soccorso. Tutte le segnalazioni sono geo localizzate, in modo da effettuare analisi anche sui flussi delle NPS all'interno del nostro territorio.

Il Centro Antiveneni di Pavia cura la parte clinico tossicologica del sistema mentre il Dipartimento di Tossicologia Forense dell'Università Sapienza di Roma quella che riguarda gli aspetti biotossicologici. Partecipano al network la Direzione Centrale dei Servizi antidroga, il Ministero della Salute, le forze dell'ordine e i Centri collaborativi. Questi ultimi possono essere: unità di urgenza ed emergenza di ospedali di tutto il territorio nazionale con o senza laboratori analitici annessi, Servizi per le tossicodipendenze, laboratori delle dogane e delle forze dell'Ordine (es. laboratori dei Reparti Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri, i LAAS o Laboratori Analisi Sostanze Stupefacenti dell'Arma

dei Carabinieri) ed infine dipartimenti di Tossicologia Forense e Medicina Legale di numerose Università sparse su tutto il territorio Nazionale.

In questo quadro è indispensabile che tutti i Centri collaborativi coinvolti nel network e che contengono al loro interno un laboratorio analitico per l'identificazione e la quantificazione delle NPS possano migliorare la propria performance analitica sia su materiali non biologici, oggetto di sequestri, sia su matrici biologiche convenzionali e non convenzionali provenienti da soggetti consumatori, eventualmente intossicati o da casi di morte droga-correlata. In questo ambito, il Progetto qui di seguito descritto si propone di colmare il gap che annualmente si viene a creare con l'immissione nel mercato illecito di nuove NPS ed emergenze sanitarie ad esso correlato mediante:

- ✓ distribuzione di standard di NPS di ultima generazione ed eventuali metaboliti disponibili;
- ✓ distribuzione di metodologie analitiche di identificazione e quantificazione dopo estrazione di NPS da reperti non biologici e NPS e/o metaboliti da matrici biologiche convenzionali e non convenzionali
- ✓ organizzazione di una valutazione esterna di qualità sulla performance analitica dei laboratori che analizzano NPS in matrici biologiche quali saliva e capelli
- ✓ miglioramento delle possibilità di identificazione analitica di NPS nei casi di intossicazione rispetto a quanto realizzato fino ad oggi, mediante l'analisi di saliva quale matrice di consumo recente e capelli (matrice cheratinica) quale matrice di consumo ripetuto nel passato.

## Il Progetto

Il progetto propone azioni per implementare l'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, attraverso l'implementazione:

- ✓ delle metodologie analitiche utilizzate per le analisi delle NPS di ultima generazione in reperti non biologici e matrici biologiche da parte dei laboratori dei Centri Collaborativi;
- ✓ delle performance analitiche dei suddetti laboratori in reperti non biologici e matrici biologiche convenzionali e non convenzionali
- ✓ delle capacità diagnostiche delle analisi clinico-tossicologiche dei servizi clinici ospedalieri legati al Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) in tutto il Paese.

### Obiettivo Generale

Implementare l'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, attraverso il miglioramento delle performance analitiche dei laboratori afferenti ai centri collaborativi, delle analisi biotossicologiche dei laboratori dei centri collaborativi e clinico-tossicologiche dei servizi clinici, legati al Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) in tutto il Paese.

## Razionale

---

Negli ultimi decenni si è osservata la comparsa e la rapida diffusione di un gruppo eterogeneo di sostanze di sintesi in grado di imitare gli effetti delle “droghe classiche” (come amfetamine, cocaina, eroina, cannabis.). Tali sostanze, definite Nuove Sostanze Psicoattive (NPS), hanno rappresentato e rappresentano tutt’oggi una complessa sfida verso i tradizionali approcci di monitoraggio, sorveglianza, controllo e sicurezza della salute pubblica sviluppati nell’ottica di riduzione del danno.

La velocità con cui tali sostanze appaiono sul mercato, la mancanza di informazioni sulla loro effettiva potenza e sugli effetti, congiuntamente ad una distribuzione capillare su scala mondiale via Internet, deep web, dark web o canali classici di spaccio, necessitano di una adeguata risposta da parte di tutte le istituzioni che, a diversi livelli, si occupano di tutela della salute pubblica.

La rilevazione e il riconoscimento analitico delle NPS costituisce una delle maggiori sfide anche per i laboratori di comprovata esperienza. La carenza di dati analitici, di metodi validati, di letteratura scientifica e la mancanza di standard analitici sono tra le principali cause di queste difficoltà. La novità e la rapidità con cui le NPS compaiono nel mercato rendono impossibile disporre di librerie adeguatamente aggiornate per la strumentazione analitica, anche la più sofisticata. Le basse concentrazioni con cui solitamente le NPS sono presenti sia in matrici non biologiche (reperti sequestrati dalle Forze dell’Ordine) che in matrici biologiche di soggetti intossicati e/o deceduti rendono necessario l'utilizzo di tecniche specifiche e selettive come la cromatografia gassosa o liquida accoppiata alla spettrometria di massa semplice o tandem. Alla luce di quanto detto, è evidente che per le attività del Sistema di allerta il riconoscimento analitico ha un ruolo cruciale che necessita di essere promosso e sostenuto.

Per questo motivo il Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) ha organizzato un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d’abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali per verificare le performance dei laboratori a scopo educativo e di crescita collettiva di tutto lo SNAP (NPS-LABVEQ). Tutti i centri collaborativi aderenti al network in possesso di laboratori con metodologie analitiche per NPS su matrici non biologiche (es. reperti di sequestri) e biologiche provenienti da soggetti intossicati o morti (n.63) sono stati dotati di standard di riferimento (n.65) in soluzione metanolica specifici per la caratterizzazione delle NPS ritenute più presenti nel mercato telematico e clandestino, e nelle intossicazioni acute e croniche di assuntori su tutto il territorio europeo (es. fentanili, triptamine, benzofurani, caninoni sintetici, cannabinoidi sintetici).

Nonostante l’acquisizione degli standard di riferimento da parte di tutti i laboratori, non tutti i partner designati nella proposta progettuale iniziale risultano aver partecipato al circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d’abuso classiche, né sono state

esplicitate le ragioni di tale mancata partecipazione. I laboratori dei Centri collaborativi del network, che hanno aderito a tale valutazione sono stati solo 26 e come indicato nel progetto hanno ricevuto campioni di capelli e di saliva addizionati con differenti analiti per campione di sostanze d'abuso classiche e NPS indicate dal CNDD. Rispetto alla programmazione non sono stati inviati campioni di sangue data la pericolosità dell'invio che comportava misure di sicurezza tali e un costo eccessivo di invio, che hanno generato la decisione di rinunciare alla matrice ematica. La saliva e i capelli al contrario sono matrici la cui spedizione e manipolazione comporta misure di attenzione o di rischio nettamente inferiori rispetto la matrice ematica. Inoltre, in ambito analitico, permettono di supervisionare sia l'attualità d'uso delle sostanze (saliva) che le assunzioni avvenute in una finestra temporale di alcuni mesi/anni (capelli).

Dei 26 laboratori, solo 20 hanno inviato i risultati. Gli obiettivi e i risultati attesi descritti nel progetto iniziale, volti anche a sviluppare una metodologia di riferimento, sono stati mediocri. L'acquisizione e la valutazione dei risultati ha permesso di evidenziare diverse e importanti criticità analitiche, tra cui la presenza di diversi falsi positivi e falsi negativi, oltre al fatto che diversi laboratori non sono stati in grado di fornire dati quantitativi. Tutto ciò ha reso impossibile effettuare la redazione di un report statistico e di valutazione delle performances generali e di ogni singolo laboratorio, come precedentemente indicato nel progetto iniziale. In questo scenario il CNDD attraverso una forte assunzione di responsabilità e una chiara funzione di garanzia offre informazioni chiare e accessibili a tutti i soggetti interessati, incoraggiandoli a migliorare e/o a coordinare meglio le azioni, per apportare un valore aggiunto agli sforzi compiuti per conseguire i propri obiettivi in materia di qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali.

La partecipazione al progetto verrà riproposta a tutti i laboratori aderenti al network e sarà ampliata anche a quei laboratori precedentemente esclusi che nel frattempo abbiano allestito metodologie analitiche per le NPS. Il set di standard di NPS che verrà distribuito ai Centri Collaborativi sarà integrato in base anche alle specifiche richieste pervenute al CNDD da parte dei diversi laboratori. In particolare, verranno selezionati cannabinoidi e catinoni sintetici di quarta generazione, nuovi oppioidi sintetici e nuove benzodiazepine il cui mercato illecito nel 2019 abbia suscitato preoccupazione tra gli operatori delle tossicodipendenze e presso l'Osservatorio Europeo per le droghe e le tossicodipendenze. Le matrici biologiche addizionate con differenti analiti per campione di sostanze d'abuso classiche e NPS indicate dal CNDD, continueranno ad essere la saliva e i capelli per i motivi precedentemente menzionati.

## Obiettivo generale

---

Implementazione delle performances e delle capacità metodologiche dei Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce nelle analisi quali-quantitative di Nuove Sostanze Psicoattive (NPS).

## Obiettivi specifici

---

- Approvvigionamento e distribuzione di standard di NPS ai Centri Collaborativi;
- Sviluppo, validazione e condivisione di metodologie analitiche per l'analisi quali-quantitativa di NPS in reperti non biologici e matrici biologiche convenzionali (sangue e urina) e non convenzionali (saliva, capelli);
- Organizzazione di un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche non convenzionali mediante l'invio dei differenti campioni e stesura di un report di valutazione delle performances generali e dei singoli laboratori.

## Azioni

---

La necessità di disporre di una biblioteca di standard specifici e aggiornati è alla base dell'ottimale conduzione del SNAP. È pertanto di fondamentale importanza che tutti i laboratori aderenti al network possano disporre di standard di riferimento in soluzione, anche a bassa concentrazione, specifici per la caratterizzazione delle nuove molecole a bordo della strumentazione in propria dotazione. Gli standard di riferimento sono dei prodotti contenenti le molecole di interesse e servono in questo caso per costruire le librerie interne degli spettrometri di massa utilizzati nell'analisi di campioni biologici in matrice (sangue, saliva, urina e capello), provenienti in questo caso dai reparti ospedalieri coinvolti nell'attività di primo soccorso e cura intensiva. Gli standard possono presentarsi in forma liquida o solida (polvere o cristalli).

La sostenibilità da parte dei singoli laboratori di un corredo di standard ottimale è ostacolata da una serie di problematiche quali: i costi elevati degli standard primari delle NPS, la loro numerosità, la non sempre lunga stabilità di uno standard in metanolo, la custodia che deve avvenire in cassaforte (necessità di spazio); la gestione dei registri di carico e scarico; l'inoltro della richiesta di acquisto al Ministero della salute e infine i tempi di importazione e fornitura che spesso risultano superiori ai 60 giorni.

### **Processo**

In virtù di quanto sopra detto si propone di organizzare una distribuzione di standard secondari con concentrazione di 0,05-0,01 mg/mL che, al netto dell'attività di preparazione, titolazione, confezionamento, ecc., porteranno i costi a circa un decimo di quelli presentati per l'acquisto degli standard primari. È da sottolineare che 1 mL di standard NPS primario di cui un laboratorio può dotarsi, è senz'altro eccessivo rispetto ai consumi che si possono prevedere nella routine. Per la preparazione degli standard secondari il CNDD si avvarrà della collaborazione di un laboratorio specializzato ed attrezzato per l'acquisto, verifica quali-quantitativa della purezza degli standard, preparazione delle soluzioni a titolo noto, infalettatura e invio ai laboratori dei Centri collaborativi dello SNAP secondo un protocollo operativo dettagliato, basato su livelli qualitativi certificati.

Il laboratorio di cui sopra dovrà essere certificato secondo le norme di qualità UNI EN ISO 9001 e UNI EN CEI 13485 (Dispositivi Medici e Diagnostici In Vitro) e operare secondo quanto indicato nelle linee

guida della norma ISO IEC 17025 (Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura). Il laboratorio dovrà inoltre essere autorizzato da parte del Ministero della Salute, all'impiego di sostanze stupefacenti e psicotrope per la produzione di preparazioni per uso diagnostico in vitro (reagenti e calibratori) contenenti stupefacenti e sostanze psicotrope in concentrazioni non superiori allo 0,05% e in quantità totale nel sistema posto in commercio, e operativamente in grado di gestire le procedure autorizzative all'importazione dall'estero di sostanze stupefacenti e psicoattive.

Il CNDD provvederà a fornire al Laboratorio specializzato la lista delle NPS ritenute più presenti nel mercato telematico e clandestino, e nelle intossicazioni acute e croniche di assuntori su tutto il territorio europeo (es. Fentanili, triptamine, benzofurani) e integrato in base a specifiche richieste pervenute al CNDD da parte dei diversi laboratori. Ogni standard sarà corredato di uno specifico certificato di analisi, prodotto per ogni singolo lotto, che attesti le effettive caratteristiche della sostanza, il grado di purezza e possibilmente gli eventuali picchi interferenti. Queste informazioni permetteranno di realizzare un dossier analitico completo ed esaustivo per ognuna delle molecole caratterizzate e consentirà di dare indicazioni generali (di massima) ai laboratori aderenti al progetto di allerta territoriale, in merito, ad esempio, a:

- tipologia di fase mobile da utilizzare e flusso di fase mobile;
- tipologia di colonna analitica consigliata;
- temperatura di esercizio della colonna analitica;
- tipologia di gradiente di fase mobile da utilizzare per una adeguata separazione cromatografica;
- tempi di ritenzione delle singole molecole.

Ogni Standard sarà accompagnato da una Scheda-Certificato riportante tutte le informazioni disponibili quali ad esempio:

- struttura molecolare,
- parametri per la caratterizzazione della molecolare,
- tipo di frammentazione,
- parametri della separazione cromatografica,
- concentrazione,
- frasi di rischio e consigli di prudenza.

#### **A. Organizzazione di circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche non convenzionali**

Il CNDD e i laboratori dei Centri collaborativi si occuperanno della messa a punto e validazione delle metodologie di analisi per la determinazione delle in matrici biologiche non convenzionali. Le metodologie sviluppate verranno condivise e quelle che dimostreranno maggiore fattibilità, applicabilità e robustezza verranno consigliate per l'analisi delle NPS.

A questo punto il CNDD organizzerà un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NPS e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche non

convenzionali per verificare le performance dei laboratori a scopo educativo e di crescita collettiva di tutto lo SNAP.

#### **B. Valutazione Esterna di Qualità per l'analisi di sostanze d'abuso classiche ed NPS in matrice cheratinica**

Per tutti i laboratori dei Centri collaborativi del network, che aderiranno a tale valutazione, si effettuerà un invio di 2 campioni di capelli (A e B) contenenti ciascuno 250 mg di capelli sminuzzati in segmenti della lunghezza di 2 - 3 mm, incorporati ciascuno fino a 4 sostanze d'abuso classiche e NPS indicate dal CNDD. Inoltre, verrà inviato un campione di capelli negativo per lo studio delle false positività alle analisi di NPS. Questi campioni verranno preparati dallo stesso Laboratorio che si occuperà di allestire gli standard di NPS da mandare ai laboratori dei Centri collaborativi.

Il CNDD si occuperà della spedizione dei campioni, della ricezione dei risultati da parte dei Laboratori partecipanti e della redazione di un report statistico sui risultati ottenuti da ogni singolo laboratorio. Ogni Laboratorio riceverà da parte del CNDD una valutazione individuale sulle proprie performances e contemporaneamente verrà redatto un report generale sulle performance di tutti i laboratori partecipanti ai programmi di valutazione esterna di qualità.

#### **C. Valutazione Esterna di Qualità per l'analisi di sostanze d'abuso classiche ed NPS in matrice salivare**

Per tutti i laboratori dei Centri collaborativi del network, che aderiranno a tale valutazione, si effettuerà un invio di 2 campioni di saliva (A e B) contenenti ciascuno 2 ml di saliva di controllo addizionati con 4 analiti per campione di sostanze d'abuso classiche ed NPS indicate dal CNDD. Inoltre, verrà inviato un campione di saliva negativo per lo studio delle false positività nell'analisi di NPS. Questi campioni verranno preparati nel Laboratorio di CNDD per poi provvedere all'invio ai laboratori dei Centri collaborativi.

Il CNDD si occuperà anche della ricezione dei risultati da parte dei Laboratori partecipanti e della redazione di un report statistico sui risultati ottenuti da ogni singolo laboratorio.

## Piano economico

UO 1. – CENTRO NAZIONALE DIPENDENZE E DOPING, ISS

PIANO ECONOMICO: **12 MESI**

Responsabile Scientifico: **ROBERTA PACIFICI**

Voci di costo	Tipologia spese	Costi a carico DPA Anno 2020	Costi a carico DPA Anno 2021	Cofinanziamento ISS	Totale
Personale a tempo indeterminato	Quota parte del personale dedicato al progetto			50.000,00	50.000,00
Personale	Secondo normativa ente (es Tempo determinato, CCNL Ricerca; Co.co.co)	0,00	15.000,00		15.000,00
Beni e servizi	Funzionamento del progetto: es. Standards Nuove Sostanze Psicoattive (NPS), acquisto campioni arricchiti con sostanze d'abuso classiche e NPS per VEQ, prodotti e servizi informatici, spedizioni, pubblicazioni scientifiche, consumabili da laboratorio, pagamento canoni noleggio strumentazione, manutenzione apparecchiature dedicate, database/librerie, ecc	50.000,00	25.000,00		75.000,00
Overhead 10%	Spese Generali Art.2 lett b DPR 20/01/2001 n. 70	5.000,00	5.000,00		10.000,00
<b>Totale</b>		<b>55.000,00</b>	<b>45.000,00</b>	<b>50.000,00</b>	<b>150.000,00</b>



L'UO 2 avrà il compito di coordinamento e gestione degli aspetti clinico-tossicologici nell'ambito del sistema nazionale di allerta precoce DPA-PCM - progetto di implementazione dello SNAP

## Obiettivo generale

---

Migliorare le possibilità di identificazione analitica di Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) nei casi di intossicazione rispetto a quanto realizzato fino ad oggi.

## Obiettivi specifici

---

Gli obiettivi specifici principali sono:

- ✓ valutare l'importanza, l'utilità, l'affidabilità e gli eventuali limiti della matrice "fluido orale" nell'identificazione delle intossicazioni acute da NPS
- ✓ migliorare l'identificazione delle NPS nei casi di intossicazione che giungono all'osservazione tardivamente attraverso l'analisi della "matrice cheratinica" al fine di correlare l'assunzione di NPS con la comparsa di psicosi acute.

Obiettivi secondari sono quelli di valutare (a) criticità e fattori positivi correlati alla raccolta e all'analisi di "fluido orale" nelle intossicazioni da NPS, nonché (b) i limiti analitici imposti dalla matrice cheratinica nell'identificazione delle NPS, con particolare riferimento a quelle più nuove e potenti a basse dosi.

## Azioni

---

Diversamente da quanto noto per le vecchie o classiche sostanze d'abuso, non sono ancora disponibili dati che correlano la presenza e le concentrazioni di NPS nella saliva (fluido orale) e nel sangue. Non è di fatto noto quali e quante delle NPS diffondano nel fluido orale, né tanto meno per quanto tempo siano determinabili in questa matrice. La matrice "fluido orale" presenta da una parte dei vantaggi (es. minore invasività, facilità di prelievo) ma anche degli ipotetici svantaggi (es. non tutte le sostanze d'abuso passano nel fluido orale): le potenzialità di utilizzo di questa matrice necessitano pertanto di verifica di (a) quali e quante NPS sono determinabili nel fluido orale, (b) per quanto tempo ne è verificabile la positività, (c) a quali livelli di concentrazione e (d) con quale relazione rispetto alla quantità presente nel sangue. Un dato ancora non noto, inoltre è se la presenza delle NPS nella saliva è correlata/correlabile alla presenza degli effetti clinici (attualità d'uso).

Similmente, sono insufficienti i dati che riguardano la ricerca di NPS su matrice cheratinica (capelli, peli). A tale riguardo, evidenze indicano la necessità di perfezionare le possibilità diagnostiche per i pazienti con intossicazione dal NPS che vengono presi in carico tardivamente (rispetto all'assunzione) e che risultano negativi alla ricerca di NPS nelle matrici analitiche convenzionali (urine e sangue/siero/plasma)

normalmente utilizzate nell'attività in urgenza, anche quando l'anamnesi è positiva. Questi casi comprendono:

- ✓ casi di intossicazione clinicamente accertata per assunzione di NPS (sintomi compatibili e concordanti) che accedono ai servizi d'urgenza
- ✓ casi clinici di intossicazione accertata, anche anamnesticamente, di assunzione di NPS che accedono a servizi diversi dai servizi d'urgenza (es. servizi di psichiatria), a distanza di uno o più giorni dall'assunzione delle NPS, e che presentano psicosi acute di nuova insorgenza

In tutti questi casi si impone la ricerca della molecola originaria (e dei suoi metaboliti, se noti) in matrici che "immagazzinano" la stessa più a lungo: tipico esempio è la ricerca nella matrice cheratinica (capelli, peli). Sembra invece poco ipotizzabile che molecole originarie e/o metaboliti possano essere rilevabili nel fluido orale per tempi più lunghi rispetto alla rispettiva presenza nel sangue, anche se non esistono prove al riguardo.

La valutazione nelle matrici "fluido orale" e "capelli, peli" deve essere associata a una ricerca completa nelle usuali matrici (urine e sangue/siero/plasma) (i) di NPS, (ii) di sostanze d'abuso classiche, nonché, in casi selezionati (es. psicosi acuta), (iii) di farmaci al fine di confermare o escludere la relazione fra NPS e la clinica manifestata.

L'UO 2 è in grado di reclutare pazienti con intossicazione acuta (accertata e/o sospetta) da NPS su tutto il territorio nazionale per i quali, oltre alla consulenza specialistica clinico-tossicologica, è possibile organizzare campionamenti plurimi che includono "fluido orale" e "matrice cheratinica" (oltre a sangue/siero/plasma e urine) al fine di verificare l'idoneità e l'efficacia di queste matrici alternative nell'identificare le intossicazioni e i danni da NPS.

Per le analisi proposte si rende necessario l'impiego di strumentazione analitica di ad alte prestazioni (es. cromatografia liquida ad alta prestazione-spettrometria di massa), standard certificati e procedure e metodi *ad hoc*.

## **Processo**

1. Per lo studio su fluido orale e matrici cheratiniche occorre:
  - a) stesura del protocollo di ricerca (progetto, criteri di inclusione ed esclusione, consenso, informato, ecc.) e sottomissione al Comitato Etico di riferimento (preso Ente ove opera UO2)
  - b) preparazione delle procedure/modalità di raccolta dei campioni di fluido orale e capelli/peli
  - c) acquisizione di specifiche provette e *devices* (es. provette per raccolta del fluido orale) per il prelievo e la corretta conservazione dei campioni
  - d) fornitura a un selezionato n. di servizi ospedalieri, individuati fra quelli più collaborativi con lo SNAP, del materiale e delle procedure necessarie per il prelievo di fluido orale e matrice cheratinica (contestualmente al consenso informato approvato dal Comitato Etico, con eventuale approvazione anche del Comitato Etico locale)

2. nella seconda fase si procederà ad arruolare i pazienti attraverso
  - e) selezione, sulla base dell'esperienza e della formazione del personale dell'UO2, i casi che rispondono ai criteri di inclusione/esclusione fra quelli per cui viene chiesta consulenza all'UO2
  - f) raccolta, conservazione e trasporto dei campioni all'UO2 da tutto il SSN
3. la terza fase prevede
  - g) processazione e analisi dei campioni collezionati, per la quale è necessaria strumentazione ad altre prestazioni
  - h) valutazione della correlazione fra presenza/assenza delle NPS nel fluido orale, nella matrice cheratinica e nelle altre matrici biologiche
  - i) per i pazienti con psicosi acuta, correlazione con gli accertamenti specialistici psichiatrici al fine di correlare/escludere l'assunzione di NPS e patologia psichiatrica

## Piano economico

UO 2. – CENTRO ANTIVELENI-CNIT-LABTOX - ICS MAUGERI IRCCS, PAVIA  
PIANO ECONOMICO: 12 MESI

Voci di costo	Tipologia spese	Anno 2020	Anno 2021	Totale
Personale	Secondo normativa ente	20.000,00	20.000,00	40.000,00
Beni e servizi	Funzionamento progetto: Standard analitici; consumabili (laboratorio, ecc.); determinazioni analitiche; supporti informatici; database/librerie; noleggio operativo strumentazione; riparazione/assistenza strumenti; costi spedizioni/corrieri; pubblicazioni scientifiche, ecc	30.000,00	28.000,00	58.000,00
Missioni		0,00	2.000,00	2.000,00
<b>Totale</b>		<b>50.000,00</b>	<b>50.000,00</b>	<b>100.000,00</b>

**RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF. ENRICO MARINELLI**

Il mercato nelle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) è in continuo movimento e cambio. Dal report dell'Osservatorio Europeo sulle Droghe e sulle Tossicodipendenze emerge nel 2019 il mercato illecito delle NPS si è orientato su cannabinoidi e catinoni sintetici di quarta generazione, nuovi oppioidi sintetici e nuove benzodiazepine. Il riconoscimento analitico di queste sostanze e dei loro metaboliti in matrici non biologiche e biologiche è possibile e auspicabile tramite l'utilizzo di standard analitici (sia delle NPS che dei loro metaboliti) non sempre reperibili a causa della continua immissione nel mercato di nuove sostanze. Pertanto, per l'attività di riconoscimento e caratterizzazione delle NPS e soprattutto dei loro metaboliti, i laboratori analitici si dotassero di tecniche sempre più sofisticate di screening con l'utilizzo di librerie di standard piuttosto che degli standard stessi. Non tutti i Laboratori sono però in possesso di tale strumentazione e pertanto sono i Laboratori di riferimento che le posseggono a dover operare una messa a punto e valutazione di metodologie di screening esaustive da semplificare poi su strumentazioni routinarie in possesso della maggior parte dei laboratori afferenti ai Centri collaborativi dello SNAP.

## Obiettivo generale

---

Migliorare l'attività di riconoscimento e caratterizzazione delle NPS dei laboratori afferenti ai Centri collaborativi

## Obiettivi specifici

---

- Mettere a punto di tecniche analitiche di screening di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti con tecniche ifenate di ultima generazione ad elevatissime prestazioni quali Gas Cromatografia a tecnica intuvo accoppiata alla spettrometria di massa e la Cromatografia liquida ad ultraprestazione accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS).
- Fornire Procedure Operative Standard e flow charts per trasferire le metodologie validate su strumentazioni più semplici

## Azioni

---

La UO 3 propone la messa a punto di tecniche analitiche di screening di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti con tecniche ifenate di ultima generazione ad elevatissime prestazioni, quali Gas

Cromatografia a tecnica intuivo accoppiata alla spettrometria di massa e la Cromatografia liquida ad ultraprestazione accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS).

Inoltre, la UO3, una volta messe a punto tali metodiche, avendo caratterizzato strumentalmente le nuove molecole e dopo aver sviluppato insieme ad un trattamento del campione semplice e veloce si occuperà anche di trasferire le metodologie validate su strumentazioni più semplici fornendo Procedure Operative Standard e flow charts potrebbe risultare difficile, specie nel caso di molecole che via via vanno comparando sul mercato.

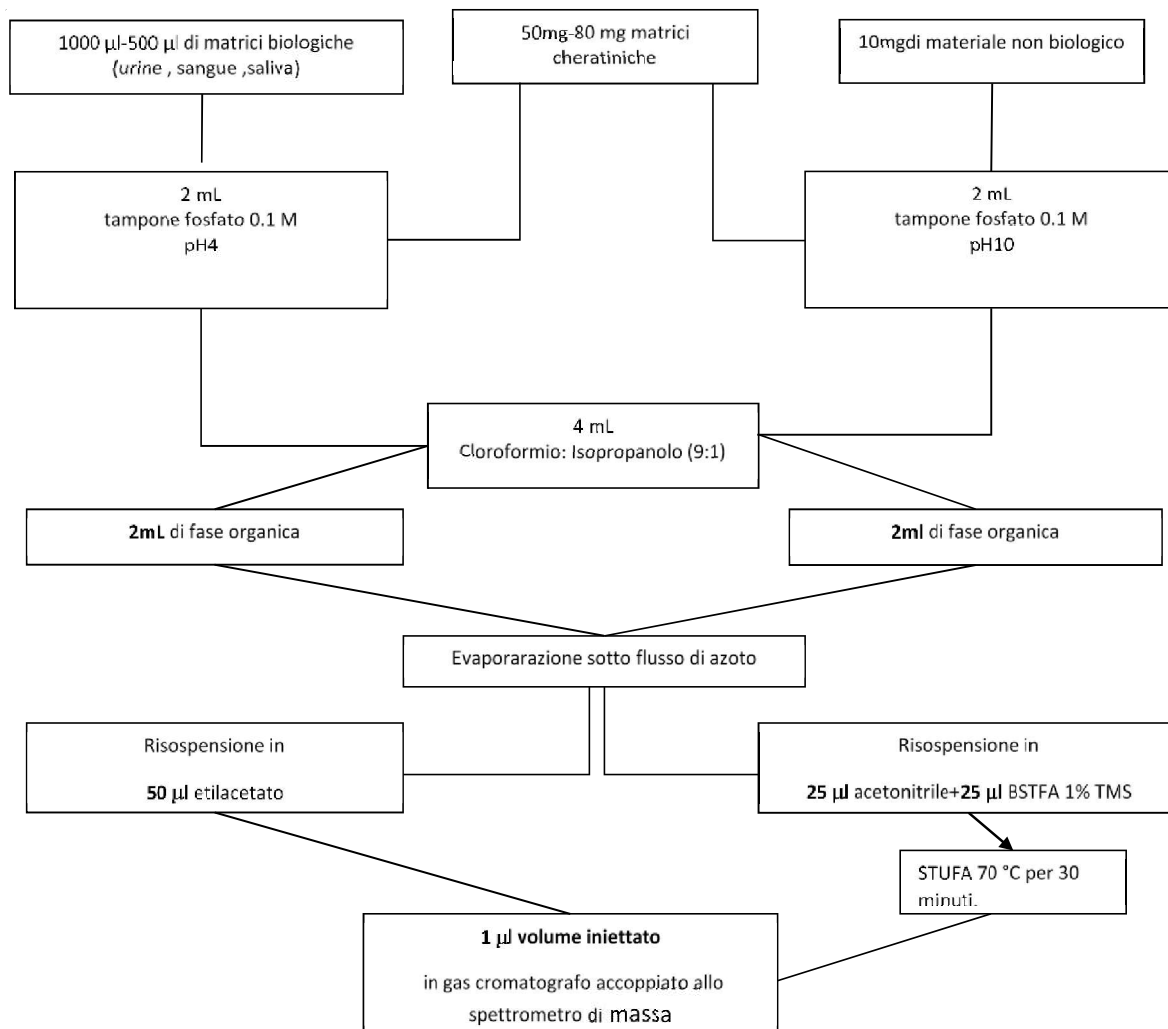
## **Processo**

### **A. Sistema Cromatografico Intuivo associato alla spettrometria di massa**

La prima tecnica utilizzata sarà Gas Cromatografia accoppiata alla Spettrometria di Massa (GC-MS), con sistema intuivo che rappresenta la nuova generazione di gascromatografi all'avanguardia ed elimina le limitazioni operative esistenti nei più comuni sistemi cromatografici, permettendo l'identificazione e la quantificazione dei principi attivi con elevato grado di precisione e certezza e permettendo di distinguere, all'interno di un picco cromatografico, i diversi composti che possono eventualmente co-eluire, rendendo tale tecnica insostituibile quando è necessario identificare e confermare sostanze a basse concentrazioni. Inoltre, l'utilizzo della innovativa tecnologia di riscaldamento a stato solido e di colonne capillari planari e con piastra riscaldante a contatto diretto con la colonna permettono di eseguire le analisi con una velocità doppia rispetto ai sistemi GC tradizionali garantendo prestazioni analitiche superiori rispetto a qualunque altro sistema GC attualmente disponibile sul mercato.

Le analisi dei campioni saranno eseguite mediante una metodologia definita "analisi tossicologica sistematica" (STA: systematic toxicological analysis) come riportato nello schema 1 e l'identificazione dei principi attivi è stata possibile grazie all'utilizzo del software MassHunter Qualitative Analysis- Unknown che utilizza strumenti avanzati di elaborazione e ricerca dei dati, tra cui algoritmi di deconvoluzione integrati, al fine di individuare in maniera rapida e accurata tutti i composti rilevabili nei campioni e confermare facilmente i target o identificare le sostanze incognite anche grazie alla possibilità di utilizzare contemporaneamente più librerie come nel nostro caso (NIST2017, SWGDrug 2019)

### Schema 1. Analisi Sistematica tossicologica: systematic toxicological analysis (STA)



### B. Cromatografia liquida ad ultraprestazione accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione

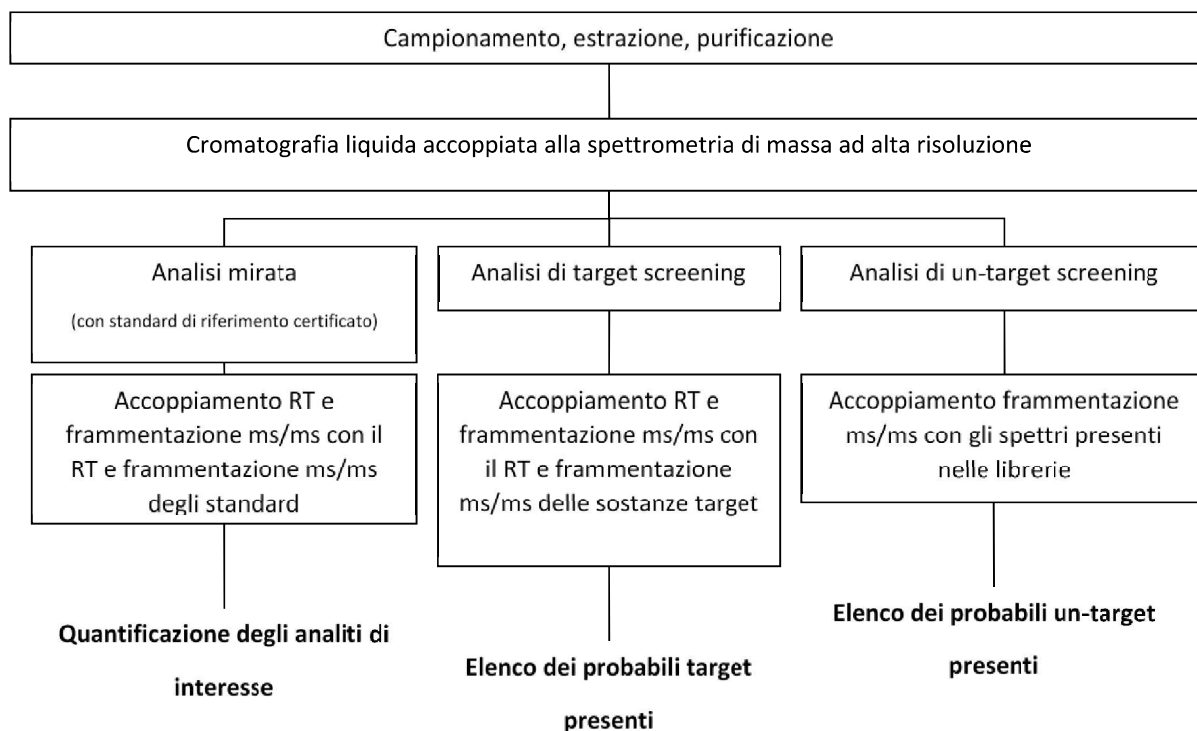
La seconda metodologia che verrà utilizzata sarà la Cromatografia liquida ad ultraprestazione accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione. In particolare, la spettrometria di massa ad alta risoluzione (high resolution mass spectrometry: HRMS), attraverso misure di massa accurata consente di determinare la precisa formula elementare di una molecola e di risalire alla sua identità attraverso match di libreria spettrale (ad esempio, NIST, SWGDrug, etc...), ha la capacità di differenziare composti con masse nominali identiche ma diverse masse accurate. Tali librerie vengono aggiornate man mano che gli standard analitici delle NPS e dei loro metaboliti vengono prodotti e resi disponibili. Le applicazioni possono variare dalla generazione di formule molecolari da masse accurate allo sviluppo di metodi quantitativi e di

screening, oltre ad approcci di screening non mirati. Il flusso di lavoro generale in HRMS è generalmente lo stesso per tutte le tecniche analitiche, e include: preparazione del campione, analisi strumentale, acquisizione e elaborazione dei dati. Considerando le numerose e diverse NPS segnalate ogni anno (tra cui nel 2019 catinoni e cannabinoidi sintetici di quarta generazione, i nuovi oppioidi sintetici tra cui gli analoghi del fentanyl, le nuove benzodiazepine), l'identificazione dei metaboliti è un'importante sfida nelle analisi in quanto potrebbe migliorare la rilevazione nelle matrici biologiche di quest'ultime sia nei casi clinici che forensi. Va infatti ricordato che difficilmente le NPS esistono come molecola madre nei campioni biologici.

Poiché il più delle volte il tipo di metaboliti che una nuova NPS genera non è noto, l'utilizzo di strumentazioni ad alta prestazione e risoluzione di massa permettono il riconoscimento e la delucidazione molecolare in un ampio spettro di masse così da poter disegnare un profilo metabolico.

In generale, si parte da un approccio non mirato, nel quale sono acquisiti tutti gli spettri possibili, per passare poi a un approccio mirato che consenta di valutare i metaboliti associati con una specifica via metabolica, con uno specifico sistema enzimatico o appartenenti alla stessa classe chimica. Si sa, ad esempio, che i cannabinoidi sintetici subiscono processi di idrossilazione e carbossilazione, il metabolismo dei nuovi analoghi del fentanyl comporta generalmente reazioni come idrolisi, idrossilazione (e ulteriori fasi di ossidazione), N-e O-dealchilazione e O-metilazione.

**Schema 2. Flow chart per lo screening di NPD di ultima generazione e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali**



Le metodologie elencate pertanto saranno di supporto e di implementazione alle metodologie in essere nei laboratori di farmacotossicologia dei centri collaborativi dello SNAP adattandole alle apparecchiature più

comuni in tali laboratori quali gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa e cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa.

Alla luce anche dei risultati dei laboratori che hanno partecipato verranno messe a punto metodiche analitiche poi distribuite sotto forma di Procedure Operative Standard (POS) con flow charts specifiche a tutti i suddetti laboratori proponendo metodologie di estrazione semplice di reperti non biologici e di campioni biologici (matrici biologiche convenzionali e non convenzionali) su cui operare con estrazioni sistematiche tossicologiche quali quelle riportate nello schema 1.

Verrà inoltre fornita per tutti i laboratori una attività di expertise e di counseling telefonico e telematico da parte del personale della UO3.

## Piano economico

UO 3. UNITÀ DI RICERCA DI TOSSICOLOGIA FORENSE – UNIVERSITÀ LA  
SAPIENZA, ROMA.

PIANO ECONOMICO: **12 MESI**

<b>Voci di costo</b>	<b>Tipologia spese</b>	<b>Anno 2020</b>	<b>Anno 2021</b>	<b>Totale</b>
Personale	Secondo normativa ente	46.000,00	46.300,00	92.300,00
Missioni	Per esigenze di progetto	5.000,00	2.000,00	7.000,00
Spese Generali	Come determinato al punto 3 verbale 9 ottobre 2014 del Dip. SAIMLAL		700,00	700,00
<b>Totale</b>		<b>51.000,00</b>	<b>49.000,00</b>	<b>100.000,00</b>



PIANO ECONOMICO TOTALE

<b>Voce di costo</b>	<b>Costi diretti a carico del DPA Anno 2020</b>	<b>Costi diretti a carico del DPA Anno 2021</b>	<b>Cofinanziamento a carico dell'ISS</b>	<b>Totale</b>
UO 1	55.000,00	45.000,00	50.000,00	150.000,00
UO 2	50.000,00	50.000,00	-	100.000,00
UO 3	51.000,00	49.000,00	-	100.000,00
<b>Totale finanziamento</b>	<b>156.000,00</b>	<b>144.000,00</b>	<b>50.000,00</b>	<b>350.000,00</b>