

D.D.G. n. 4015/2016

REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE STRATEGICA
IL DIRIGENTE GENERALE

Approvazione della convenzione relativa al progetto di farmacovigilanza "Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente" e impegno delle somme per il relativo finanziamento.

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge n. 833/78;

Visto il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull'ordinamento del governo e dell'amministrazione della Regione Siciliana;

Vista la legge regionale n. 6/81;

Vista la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante "Disposizioni urgenti in materia sanitaria";

Visti i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;

Visti i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;

Vista la legge regionale n. 30/93;

Vista la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell'art. 36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall'anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;

Visto il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell'01/12/2003, recante "Istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003";

Visto il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante "Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;

Vista la Legge 27/12/2006, n. 296, ed in particolare l'art. 1, comma 819, che prevede la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della Legge 27/12/97, n. 449;

Visto l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. Atti n. 138/CSR del 26 settembre 2013, stipulato ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, su proposta del Ministero della Salute, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 per gli anni 2010-2011;

Vista la Convenzione stipulata tra l'AIFA e la Regione Siciliana, approvata con D.D.G. n. 2247 del 11 dicembre 2015, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto multiregionale "Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente"; della durata di tre anni, per un importo pari ad € 310.000,00 (euro trecentodiecimila/00);

Considerato che l'articolo 2 del suddetto D.D.G. 2247/15 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;

Vista la legge regionale del 17.03.2016, n. 4, con la quale è stato approvato il Bilancio della Regione Siciliana per l'esercizio finanziario 2016;

Vista la Convenzione stipulata tra la Regione Sicilia e l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina per la realizzazione del Progetto "Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente";

Considerato che la responsabilità tecnico-scientifica del citato progetto è affidata al Prof. Placido Bramanti, Direttore Scientifico dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina;

Ritenuto di dover approvare la citata Convenzione che costituisce parte integrante del presente decreto;

Ritenuto di dover assegnare l'importo di € 310.000,00 (euro trecentodiecimila/00) all'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina che, attraverso il Responsabile del Progetto, avrà cura di coordinare a livello regionale e multiregionale l'attività progettuale sia dal punto di vista tecnico-sanitario che amministrativo;

Ritenuto che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;

Ritenuto, di dover impegnare la somma occorrente per la realizzazione del progetto, sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica per un importo pari a € 310.000,00 (euro trecentodiecimila/00);

Visto il D. lgs. n. 33/2013 di riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni;

Vista la L.R. 21/2014 e, in particolare, l'art. 68 recante "Norme in materia di trasparenza e di pubblicità dell'attività amministrativa;

DECRETA

- Art. 1) Per le motivazioni di cui in premessa è approvata la convenzione sottoscritta tra la Regione Sicilia e l' IRCCS Centro Neurolesi "Bonino – Pulejo" di Messina per la realizzazione del Progetto "Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente", che diventa parte integrante del presente decreto;
- Art. 2) Per la realizzazione del progetto di cui all'art. 1 è contestualmente impegnata la somma di € 310.000,00 (euro trecentodiecimila/00) sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;
- Art. 3) Con successivo provvedimento, verrà disposta la liquidazione ed il pagamento dell'80% della somma impegnata di cui all'articolo 2, ai sensi dell'art. 6 - comma 3 - della Convenzione, mediante mandato sul conto della Tesoreria Unica Regionale in favore dell' IRCCS Centro Neurolesi "Bonino – Pulejo" di Messina; il restante 20% verrà liquidato solo previa rendicontazione delle spese sostenute, a conclusione del Progetto.

Il presente Decreto verrà inviato alla Ragioneria Centrale Sanità, sarà trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute e verrà pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana e ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione

Palermo 06 GIU. 2016

Il Responsabile dell'U.O. 7.2
Dr.ssa Claudia La Cavera

Il Responsabile del Servizio
Dr. Antonio Lo Presti



Il Dirigente Generale
Dr. Gaetano Chiaro

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO PER LA SALUTE

**CONVENZIONE TRA IL DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE STRATEGICA E L'IRCCS CENTRO NEUROLESI "BONINO - PULEJO" DI MESSINA
IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA**

A norma dell'art. 1, comma 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296.

CONVENZIONE

tra

il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, con sede in Palermo, Piazza Ottavio Ziino, nella persona del Dr. Gaetano Chiaro nato a Palermo il 19/05/1960 e, per la carica, legale rappresentante del suddetto Dipartimento ed ivi domiciliato

e

l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina, contrada Casazza, nella persona del DOCT. ANGELO ALIQUO nato a PALERMO il 16/01/68 e, per la carica, legale rappresentante dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo"

VISTO

- lo Statuto della Regione;
- la legge n. 833/78;
- il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull'ordinamento del governo e dell'amministrazione della Regione Siciliana;
- la legge regionale n. 6/81;
- la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante "Disposizioni urgenti in materia sanitaria";
- i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;
- i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;

- la legge regionale n. 30/93;
- la legge 6 febbraio 1996, n. 52, recante "Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alla CEE";
- la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell'art.36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall'anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;
- il decreto legislativo 08/04/2003, n. 95, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 101 del 03/05/2003, recante "Attuazione della direttiva n. 200/38/ CE relativa alle specialità medicinali";
- il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell'01/12/2003, recante "Istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003";
- il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante " Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;
- il D.A. n. 1327 del 18 luglio 2011 con il quale è stata approvata la Rete Regionale di Farmacovigilanza;
- la Convenzione stipulata tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la Regione Siciliana , approvata con D.D.G. n. 2247/15, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto multi-regionale di farmacovigilanza dal titolo "*Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente* " proposto dalla Regione Sicilia come capofila;
- considerato che l'art. 2 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni da stipulare con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;
- considerato che il Responsabile tecnico-scientifico del "Progetto" nell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina è il Prof. Placido Bramanti e che l'importo complessivo del progetto ammonta ad € 310.000,00 (Euro trecentodiecimila/00);
- ritenuto pertanto di dover trasferire il citato importo all'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" che avrà cura di coordinare l'attività progettuale sia dal punto di vista tecnico-sanitario che amministrativo;

- Ritenuto che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997 n. 449 e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Premesse

L'epigrafe, le premesse e l'allegato sono parte integrante ed essenziale della presente Convenzione. Per quanto in esse non espressamente previsto, si applicano le disposizioni del Codice Civile e delle vigenti norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

Art. 2

Oggetto del contratto

1. Ai fini di attuare le linee di indirizzo sancite dal Ministero della Salute, approvate dalla Conferenza Stato - Regioni e per il raggiungimento degli scopi indicati in premessa, attraverso la presente Convenzione si realizzano le attività relative al progetto "*Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente*" che costituisce parte integrante della presente convenzione.
2. Le linee operative, gli obiettivi e la tempistica delle diverse attività sono meglio descritte nell'allegato alla presente Convenzione.

Art. 3

Durata

La Convenzione, non tacitamente rinnovabile, si riferisce al progetto allegato la cui efficacia è subordinata alla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità. La durata del progetto è di tre anni.

Art. 4

Obblighi dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo"

1. L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" si impegna allo svolgimento delle attività oggetto della presente Convenzione.
2. Entro sei mesi dalla stipula della presente convenzione e, successivamente, entro e non oltre 60 giorni dalla data di ultimazione del progetto, l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" provvederà a trasmettere al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica un rapporto sulle attività svolte, che contenga l'indicazione dei risultati conseguiti e dei costi effettivamente sostenuti.

Art. 5

Monitoraggio

1. L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" individua quale Responsabile tecnico-scientifico delle attività progettuali, di cui al precedente art. 2, il Prof. Placido Bramanti, che garantirà il collegamento operativo con il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica nel rispetto degli indirizzi e delle indicazioni da questo fornite e secondo quanto definito nell'allegato tecnico.
2. Il Responsabile tecnico-scientifico provvederà, altresì, all'attuazione e al coordinamento a livello multi-regionale del progetto descritto in allegato ed alla verifica dello stato di avanzamento dello stesso.
3. Il Responsabile tecnico-scientifico si riserva la facoltà di nominare un suo sostituto in caso di assenza o impedimento.

Art. 6

Finanziamento e modalità di erogazione

1. Per il finanziamento delle iniziative, di cui al precedente art. 2, l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina riceverà un contributo pari ad € 310.000,00 (Euro trecentodiecimila/00).
2. L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina si impegna a destinare le somme necessarie per la realizzazione del Progetto;
3. La Regione si impegna, entro 60 giorni dalla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità a trasferire all'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina l'80% del suddetto importo mediante accreditamento sul conto della Tesoreria Regionale.
4. Il restante 20% sarà trasferito al raggiungimento del risultato e relativa rendicontazione.

Art. 7

Destinazione del corrispettivo

1. Il contributo di cui all'art. 6 dovrà essere destinato esclusivamente a finanziare le attività oggetto della presente Convenzione.
2. Le Parti possono concordare, per iscritto, eventuali variazioni delle attività previste qualora fosse necessario per l'ottimale conseguimento degli obiettivi.

Art. 8

Risoluzione per impossibilità sopravvenuta

In caso di impossibilità sopravvenuta, totale o parziale, o in caso di inadempimento anche parziale, di realizzare il progetto indicato nell'allegato tecnico, determinerà l'obbligo da parte dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina di restituire all'Amministrazione

Regionale l'intero importo finanziato con l'impegno di farsi carico delle spese erogate fino a quel momento. Fino alla realizzazione degli obiettivi programmati con il progetto di cui all'art. 2, l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti destinati a progetti di farmacovigilanza.

Art. 9

Utilizzabilità dei dati raccolti

L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina garantisce al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica il diritto alla diffusione ed alla pubblicazione dei risultati conseguiti.

Art. 10

Trattamento dei dati personali

1. L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina garantisce sin d'ora che il trattamento dei dati personali, comunque effettuati nell'ambito delle attività relative ai settori di cui all'art. 2, avverrà nel rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy), previa predisposizione delle misure di sicurezza ivi previste.
2. L'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina dichiara che le operazioni di trattamento dati, sia su supporti cartacei che attraverso modalità automatizzate, saranno svolte da personale appositamente designato "Incaricato del trattamento" ed edotto in merito alle responsabilità derivanti dalla violazione delle disposizioni del Codice Privacy, garantendo agli interessati l'esercizio dei diritti loro conferiti dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003.

Art. 11

Foro Competente

1. Per ogni controversia che dovesse insorgere tra le parti circa la validità, l'esecuzione, la risoluzione e l'interpretazione della presente Convenzione, che non venisse risolta bonariamente fra le parti, sarà competente il Foro previsto per legge.
2. Il tentativo di definizione bonaria dovrà avere luogo presso la sede dell'Assessorato Regionale della Salute, Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, nel giorno e nell'ora che saranno comunicati dall'Assessorato stesso all'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina;
3. Al tentativo di conciliazione dovranno partecipare il Direttore Generale del Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. ovvero un Dirigente munito di idonea delega,

nonché in rappresentanza dell' IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina saranno presenti il firmatario della Convenzione o in alternativa un dirigente incaricato di idonei poteri.

La presente Convenzione è redatta in due esemplari, uno per il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica ed uno per l' IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, un allegato e di n. 11 articoli, e consta di 14 (quattordici) pagine.

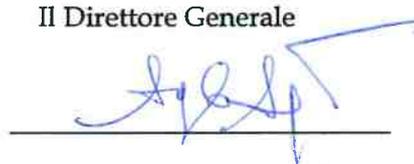
Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'IRCCS Centro Neurolesi
"Bonino - Pulejo" di Messina

Il Direttore Generale



Le parti dichiarano di aver preso visione e conoscenza dell'art. 11 della presente Convenzione e di approvarla specificamente.

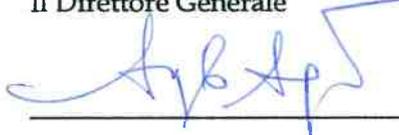
Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'IRCCS Centro Neurolesi
"Bonino - Pulejo" di Messina

Il Direttore Generale



LETTERA D'INTENTI PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

Prof Placido Bramanti

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo"

Direttore Scientifico

Via Palermo S.S. 113, C.da Casazza, 98124, Messina

Tel. 090 60128926, Fax 090 60128850

e-mail: bramanti.dino@gmail.com

Breve Curriculum Vitae

Direttore Scientifico IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Ente di Diritto Pubblico Presidio di Rilievo Nazionale - Messina

Professore Ordinario di Scienze Tecniche Mediche Applicate (SSD MED/50) Dipartimento di Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali dell'Università degli Studi di Messina

Componente del Consiglio Superiore di Sanità - Ministero della Salute - Sezione V

Commissario per l'Abilitazione Scientifica Nazionale alla docenza universitaria – Settore concorsuale 06/N1 – Scienze delle Professioni Sanitarie e delle Tecnologie Mediche Applicate

Vice Presidente Vicario della SIT – Società Italiana di Telemedicina e Sanità Elettronica

Componente Nucleo di Valutazione - Università degli Studi di Palermo

Presidente del comitato tecnico-scientifico della rivista scientifica e-sanit@

Componente Comitato Etico Interaziendale della Provincia di Messina

Segretario Nazionale dell'Associazione Italiana per le Neuroscienze Cliniche e Riabilitative degli IRCCS pubblici e privati

Componente del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neurologia

Consigliere Nazionale della SIRAS - Società Italiana di Riabilitazione di Alta Specializzazione

Referee della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute (ECM)

Direttore del Consorzio Universitario denominato "Centro per lo Studio ed il trattamento dei Neurolesi Lungodegenti" dal 1992 al 2006

Componente della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria presso il Ministero della Salute dal 2004 al 2011

Esperto per la Regione Siciliana nella Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria (Conferenza dei presidenti delle Regioni e delle Province Autonome) dal 2004 al 2011

Già Componente della commissione ministeriale di studio e ricerca sullo stato vegetativo (istituita con D.M. 12 Settembre 2005)

Già Componente della World Federation of Neurology in qualità di esperto in Space and Underwater Neurology. Membro della Task Forces della European Federation of Neurological Society

Già Coordinatore Regionale della Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi degli Ospedali Italiani

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Autore di 493 pubblicazioni scientifiche per estenso

Coautore di 6 brevetti, di 5 libri e 32 capitoli di libri scientifico-didattici e formativi

Principal Investigator di 18 Trials Clinici sponsorizzati

Principal Investigator di oltre 50 studi clinici no-profit

Coordinatore di 18 progetti multicentrici a carico del MIUR e del Ministero della Salute

ATTIVITÀ DIDATTICA

Coordinatore del Corso di Laurea in Tecniche di Neurofisiopatologia, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Messina

Presidente e Componente del Collegio Docenti del Dottorato di Ricerca in "Scienze Neurobiologiche Cliniche" dell'Università degli Studi di Messina

Componente del Collegio Docenti del Dottorato di Ricerca in "Neuropsicofarmacologia Clinica e Sperimentale ed Applicazioni in Neuroriabilitazione" dell'Università degli Studi di Messina

Docente presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Messina nelle Scuole di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione, Neurologia, Medicina dello Sport, Neurofisiopatologia

Docente presso le Facoltà di Medicina e Chirurgia e di Scienze della Formazione dell'Università degli Studi di Messina nei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Tecniche di Neurofisiopatologia, Scienze Motorie e Sportive, Scienze Cognitive

Direttore di Master di 1° e di 2° livello presso l'Università degli Studi di Messina

Già componente del Senato Accademico dell'Università degli Studi di Messina

TITOLO DEL PROGETTO

Valutazione e riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente

AREA TEMATICA

Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)

POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio sarà costituita da pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati farmacologicamente secondo indicazione nell'ambito della normale pratica clinica.

RAZIONALE DELLO STUDIO

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria, cronica, immuno-mediata del Sistema Nervoso Centrale (SNC) caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e danno assonale (Noseworthy, 2000). La SM rappresenta la seconda causa di disabilità neurologica nell'adulto in età lavorativa con una prevalenza superiore nel sesso femminile. Nel panorama europeo, la frequenza della SM in Italia si colloca in una posizione intermedia con più di 100 casi ogni 100.000 abitanti. Si stima che i malati di SM in Italia siano circa 72.000 (AISM 2014). L'esatta eziologia della SM non è ancora nota, sebbene studi epidemiologici suggeriscono che fattori ambientali in individui geneticamente suscettibili possono condurre ad un'alterata risposta immunitaria diretta contro componenti del SNC. Uno dei principali bersagli della risposta immunitaria alterata è la "proteina basica della mielina" che è uno dei costituenti della mielina stessa. La demielinizzazione dei neuroni si associa ad un danno assonale primario o secondario (Trapp, 1998; 2009). A causa della natura variabile delle alterazioni fisiopatologiche sottese alla malattia, la SM si associa ad un'ampia varietà di sintomi; quelli più frequenti di gravità da moderata a severa sono affaticamento, perdita della mobilità, problemi di equilibrio, problemi vescicali, disturbi sensoriali e spasticità. Il riscontro di rimielinizzazione potrebbe spiegare la natura recidivante-remittente della malattia in molti pazienti. Tuttavia, nel lungo termine, l'accumulo del danno nervoso prolunga la permanenza della sintomatologia ed aumenta la disabilità (Compston, 2008).

Sebbene non sia stata ancora individuata una cura definitiva per la SM, attualmente sono disponibili tre categorie terapeutiche:

1. Farmaci in grado di ridurre la gravità e la durata delle ricadute cliniche (corticosteroidi, in particolare il metilprednisolone).
2. Farmaci che modificano favorevolmente il decorso della malattia (DMTs, Disease Modifying Therapies). Tali farmaci sono in grado di prevenire le ricadute e prevenire o ritardare la progressione di malattia. Tra questi sono disponibili agenti di prima linea, quali Interferone β -1a (Avonex[®] e Rebif[®]), Interferone β -1b (Betaseron[®] ed Extavia[®]), Galtiramer Acetato (Copaxone[®]), ed agenti di seconda linea quali Mitoxantrone (Novantrone[®]), Natalizumab (Tysabri[®]) e Fingolimod (Gilenya[®]). Un nuovo agente orale, Dimetilfumarato (Tecfidera[®]), è stato recentemente autorizzato in Italia per il trattamento della SM recidivante-remittente (Gazzetta Ufficiale n. 94 del 23 aprile 2014).

3. Farmaci sintomatici che, intervenendo solo sui sintomi, hanno lo scopo di migliorare la qualità della vita dei pazienti. Tra i farmaci sintomatici di recente introduzione c'è Fampridina (Fampyra[®]), farmaco indicato per il miglioramento della deambulazione (G.U. n. 75 del 29 marzo 2012), e Δ-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo (Sativex[®]) indicato per il trattamento della spasticità (G.U. n. 100 del 30 aprile 2013). Esistono in commercio preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi Bedrocan, Bediol, Bedrobinol e Bedica la cui somministrazione per uso terapeutico è disciplinata dal Decreto del Ministero della Salute 11-02-1997 e dall'art. 5 del DL 01-02-1998 n. 23.

I dati relativi al profilo di sicurezza e tollerabilità dei DMTs e dei farmaci sintomatici sopracitati derivano dai risultati dei trials clinici (per i farmaci di più recente introduzione) nonché da studi e/o esperienza post-marketing (per i farmaci più vecchi). Com'è noto i trials clinici registrativi sono condotti su un campione relativamente basso di pazienti, i quali vengono selezionati in base a precisi criteri d'inclusione ed esclusione (assenza di terapie e patologie concomitanti), esposti al farmaco per periodi di tempo relativamente brevi e seguiti attentamente in condizioni controllate. Pertanto diventa indispensabile un monitoraggio continuo sul profilo di sicurezza dei farmaci più nuovi approvati per il trattamento della SM e dei suoi sintomi nelle loro reali condizioni d'uso, e quindi su un campione più ampio e diversificato di pazienti, i quali potrebbero essere affetti da altre patologie ed assumere anche altri farmaci. Le reazioni avverse ad un farmaco segnalate spontaneamente nell'ambito della pratica clinica (farmacovigilanza passiva) rappresentano solo una quota marginale delle reali reazioni avverse da trattamento farmacologico (sottosegnalazione). In particolare, le reazioni avverse localizzate legate alla sede di somministrazione, come nel caso della somministrazione sottocutanea di interferoni e di glatiramer acetato, soffrono di un notevole "under-reporting" dovuto ad una sottostima o sottovalutazione dell'evento sia da parte del clinico che da parte dei pazienti stessi.

Un continuo monitoraggio attivo nel tempo (farmacovigilanza attiva) di pazienti con SM sottoposti a trattamento farmacologico permetterebbe di ottenere un quadro più completo dei dati di safety rispetto a quello derivabile dalle sole segnalazioni spontanee. Di conseguenza, lo studio potrebbe apportare nuovi e maggiori dati circa il profilo di sicurezza dei farmaci per la SM nelle loro reali condizioni di utilizzo.

Bibliografia

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.

www.aism.it

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.

Trapp BD, Stys K. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 280-91.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648): 1502-17.

OBIETTIVI

Obiettivo primario dello studio è:

- Valutare il profilo di sicurezza complessivo dei DMTs e dei più nuovi farmaci sintomatici (Fampyra[®] e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi) nel lungo periodo in pazienti affetti da SM trattati nell'ambito della normale pratica clinica.

- Valutare l'incidenza di reazioni avverse localizzate in relazione alla sede di somministrazione.

Obiettivi secondari dello studio sono:

- Valutare l'efficacia del monitoraggio attivo e continuo nel tempo (farmacovigilanza attiva) di pazienti con SM sottoposti a trattamento farmacologico.
- Valutare le azioni intraprese nei confronti dei trattamenti farmacologici nel caso dell'insorgenza di una reazione avversa.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Obiettivo	Indicatore	Esito
Valutare il profilo di sicurezza complessivo dei DMTs e dei più nuovi farmaci sintomatici (Fampyra® e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi) nel lungo periodo in pazienti affetti da SM trattati nell'ambito della normale pratica clinica.	Valutazione qualitativa e quantitativa delle reazioni avverse attribuibili ai farmaci usati per il trattamento della SM.	Ottenimento di nuovi e più completi dati di safety.
Valutare l'incidenza di reazioni avverse localizzate in relazione alla sede di somministrazione.	Numero di specifiche reazioni avverse localizzate in relazione alla sede di somministrazione rispetto al numero totale di pazienti trattati nel periodo di osservazione.	Ottenimento dati di safety nel lungo periodo.
Valutare l'efficacia del monitoraggio attivo e continuo nel tempo (farmacovigilanza attiva) di pazienti con SM sottoposti a trattamento farmacologico.	Corrispondenza tra i risultati di farmacovigilanza riguardanti le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci usati per il trattamento della SM e quelli delle reazioni avverse raccolte durante la conduzione dello studio.	Ottenimento di maggiori dati di safety rispetto a quelli che si otterrebbero dalla sola segnalazione spontanea.
Valutare le azioni intraprese nei confronti dei trattamenti farmacologici nel caso dell'insorgenza di una reazione avversa.	Registrazione delle seguenti azioni: 1. riduzione della dose; 2. cambio di terapia; 3. interruzione temporanea o definitiva della terapia.	Miglioramento della pianificazione della terapia.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico, per valutare e descrivere il profilo di sicurezza dei DMTs e dei più nuovi farmaci sintomatici (Fampyra® e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi) in pazienti affetti da SM trattati nell'ambito della normale pratica clinica.

Popolazione

La popolazione in studio sarà costituita da pazienti affetti da SM in trattamento con DMTs ed i più nuovi farmaci sintomatici (Fampyra® e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi) secondo

indicazione nell'ambito della normale pratica clinica, afferenti presso le seguenti strutture coinvolte nello studio:

- IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo" di Messina (Centro Capofila)
- Piemonte
- Campania
- Umbria
- Sicilia
- Liguria

Procedure dello studio

Per ogni farmaco in studio impiegato per il trattamento della SM e dei suoi sintomi verrà elaborata da un gruppo di lavoro composto da farmacologi, farmacisti e medici neurologi ed internisti un'apposita scheda mirata alla raccolta di informazioni sul trattamento farmacologico, con particolare riferimento all'insorgenza di una reazione avversa sia sistemica che localizzata. Tale scheda verrà implementata in modo tale da ricercare anche le potenziali interazioni farmacologiche tra terapia per la SM e le terapie per le patologie concomitanti o intercorrenti. Inoltre, la stessa scheda verrà formulata in maniera tale da rendere la sua compilazione facile ed intuitiva da parte del medico specialista, in ordine a ridurre al minimo l'impegno in termini di tempo speso.

L'unità capofila coinvolgendo le unità periferiche che partecipano al progetto organizzerà un meeting in cui verranno condivise le apposite schede di raccolta dati, sulle quali verrà effettuato apposito training per la corretta compilazione delle stesse, nonché le strategie organizzative e procedurali dell'intero progetto. Le informazioni sul trattamento farmacologico e l'eventuale insorgenza di una reazione avversa verranno raccolte tramite le apposite schede di raccolta dei dati nel corso delle visite routinarie ambulatoriali per tutta la durata del progetto. Il progetto prevede il coinvolgimento di consulenti specialistici per la verifica, il monitoraggio e la risoluzione della eventuale reazione avversa ai farmaci in studio.

Ogni singola unità provvederà ad inoltrare periodicamente le schede di raccolta dei dati e tutte le informazioni relative al monitoraggio ed alla risoluzione della reazione avversa attraverso via telematica protetta all'unità capofila che si occuperà dell'elaborazione dei dati. Per le gravi reazioni avverse in acuto, a seguito di immediata segnalazione, verrà contestualmente fornita consulenza specialistica per via telematica da parte dell'unità capofila.

Le informazioni ottenute verranno immesse in un apposito database indispensabile per l'analisi dei risultati in forma anonima per tutelare la riservatezza e la confidenzialità delle informazioni.

Valutazione delle reazioni avverse

Nella valutazione di una reazione avversa verranno presi in considerazione:

- Gravità: verrà registrato se la reazione avversa è di gravità lieve, moderata o severa.
- La data di inizio e di risoluzione della reazione avversa.
- Esito della reazione avversa.
- Rapporto di casualità con il farmaco: verrà considerata una reazione avversa qualsiasi evento che ha un ragionevole rapporto di casualità con i farmaci usati per la SM.
- L'azione intrapresa nei confronti dei farmaci usati per la SM: cambio di dosaggio, cambio ed interruzione temporanea o definitiva della terapia.
- Valutazione se la reazione è seria o non seria.

- Valutazione se la reazione è attesa o inattesa: la reazione avversa verrà considerata inattesa se la natura, la gravità, l'intensità, l'esito della reazione non corrispondono alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Gestione delle reazioni avverse

Gli sperimentatori saranno responsabili della corretta registrazione e segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza di tutte le reazioni avverse che si manifestano nel periodo di osservazione dei pazienti secondo quanto previsto dalla normativa vigente, attraverso l'impiego della "Scheda Unica di segnalazione di Sospetta Reazione Avversa".

Analisi dei dati

Analisi statistica: Le variabili continue saranno descritte mediante le usuali statistiche descrittive, ovvero: n, media, deviazione standard, mediana. Le variabili qualitative saranno invece presentate in termini di frequenza assoluta e relativa. Per reazioni avverse localizzate in relazione alla sede di somministrazione, i tassi d'incidenza con i rispettivi intervalli di confidenza del 95% saranno calcolati quando possibile. I dati di sicurezza selezionati verranno presentati con i rispettivi tassi di incidenza e gli Hazard Rate aggiustati.

Le reazioni avverse che porteranno ad un cambio di dosaggio e/o della terapia e all'interruzione permanente o definitiva della terapia con i farmaci per la SM verranno presentati ricorrendo alla classificazione per sistemi ed organi e termine preferito del Dizionario medico per le attività regolatorie (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Le reazioni avverse (numero e il tipo) verificatesi su un dato numero di pazienti e contestualmente segnalate spontaneamente nell'anno precedente l'inizio dello studio verranno confrontate con quelle raccolte su un identico numero di pazienti osservati per un anno nell'ambito dello studio.

RISULTATI ATTESI

A completamento dell'intero progetto di ricerca, che prevede un monitoraggio attivo del profilo di sicurezza dei DMTs e dei più nuovi farmaci sintomatici (Fampyra® e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi) in pazienti affetti da SM, ci si attende di ottenere nuovi e più completi dati di safety nel lungo periodo rispetto a quelli finora forniti dai trials clinici controllati e/o dalla sola segnalazione spontanea post-marketing. Avendo maggiori dati a disposizione sul profilo di sicurezza di tali farmaci nelle loro reali condizioni di utilizzo, sarà possibile ottimizzare la pianificazione della terapia e, nello stesso tempo, le modalità di impiego dei farmaci, con importanti ricadute sul miglioramento della compliance al trattamento e, in ultima analisi, sulla razionalizzazione della spesa farmaceutica.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto avrà una durata complessiva di 3 anni.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto: € 310.000,00

Dettaglio costi:

Personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi, ecc.: N.1 Farmacista/CFT € 60.000,00; N.1 Esperto informatico € 45.000,00; N.1 Figura di supporto € 45.000,00.

Attrezzature: PC, software, dispositivi per tele monitoraggio a distanza, registro banca dati, ecc.: € 80.000,00

Servizi: € 0,00

Materiali di consumo: cancelleria: € 20.000,00

Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc.: € 10.000,00

Altri: € 50.000,00 per i costi di consulenza specialistica per la verifica, il monitoraggio e la risoluzione della reazione avversa.