

D.D.G. n. 1138/2016

REPUBBLICA ITALIANA



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

Approvazione della convenzione relativa al progetto di farmacovigilanza “Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione e il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex” 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. 2268 del 16 dicembre 2015, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto regionale "Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione e il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex", della durata di due anni, per un importo pari ad € 70.000,00 (euro settantamila/00);
- Considerato** che l'articolo 2 del suddetto D.D.G. 2268/15 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 "Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione e il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex";
- 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 € 70.000,00 (euro settantamila/00) all'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina che, attraverso il Responsabile del Progetto, 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;
- Ritenuto**, ai sensi di quanto previsto dall'art. 6, comma 3, della citata Convenzione, di dover impegnare la somma occorrente per la realizzazione del progetto, sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione;
- 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 "Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione e il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex", 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 € 70.000,00 (euro settantamila/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 della Salute, 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 ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione

Palermo **21 GIU. 2016**

Il Responsabile dell'U.O. 7.2
Dr. ssa *Claudia Lo 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

'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino - Pulejo" di Messina, contrada Casazza, nella persona del ARET. ANGELO ALIQUO nato a PALERMO il 16/01/1968 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 regionale di farmacovigilanza dal titolo "*Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione ed il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata o grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex®*" di seguito denominato "*Progetto*";
- 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 € 70.000,00 (Euro settantamila/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 "*Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione ed il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata o grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex®*" 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 due 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 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 € 70.000,00 (Euro settantamila/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 **accredito** 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


IL DIRIGENTE GENERALE

Dr. Gaetano Chiaro



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

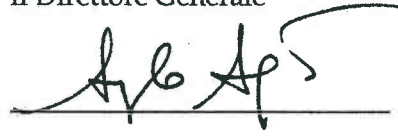
IL DIRIGENTE GENERALE

Dr. Gaetano Chiaro



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

Il Direttore Generale



**LETTERA D'INTENTI PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA
FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11**

REGIONE: SICILIA

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 491 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

Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la valutazione ed il riconoscimento delle reazioni avverse in pazienti affetti da spasticità da moderata o grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex®

AREA TEMATICA

Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)

POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio sarà costituita da pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex® 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 e rappresenta la seconda causa di disabilità neurologica nell'adulto in età lavorativa. Nel panorama europeo, la frequenza della SM in Italia si colloca in una posizione intermedia con più di 100 casi ogni 100.000 abitanti. I malati di SM in Italia sono circa 70.000 (AISM 2014) e nella sola Sicilia più di 5000 (AISM 2011).

La spasticità (aumento del normale tono muscolare a riposo) è uno dei principali sintomi della SM e coinvolge il 40-60% dei pazienti con SM (Kabus, 2006). In Sicilia i pazienti affetti da spasticità dovuta a SM sono più di 1600 (AISM 2010). Nella SM gli arti inferiori sono più affetti da questo sintomo che si può associare anche a spasmi dolorosi. Il persistente aumento del tono muscolare porta a modificazioni istologiche del tessuto muscolare con possibilità di accorciamento dello stesso e retrazioni tendinee, che possono rendere molto problematici i movimenti.

Ad oggi non è disponibile una terapia univoca e definitiva per la spasticità associata alla SM. Le opzioni terapeutiche includono antispastici orali (baclofen orale, benzodiazepine, dantrolene, clonidina, tizanidina e gapapentina) e misure invasive come l'iniezione di tossina botulinica tipo A nel muscolo con spasticità o somministrazione di bacoflen intratecale.

Sativex® è una nuova addizionale opzione di trattamento per i pazienti affetti da SM con spasticità da moderata a grave, che non manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici. Sativex® è un medicinale somministrato come spray oromucosale contenete principi attivi della pianta di *Cannabis Sativa*: Δ -9-tetraidrocannabinolo (Δ -9-THC) e cannabidiolo. È uno stupefacente classificato in tabella II B ai sensi della legge 309/90. Sativex®, approvato in Italia nell'Aprile 2013, è un farmaco in classe di rimborsabilità H dispensabile esclusivamente nelle strutture ospedaliere o nelle farmacie ad esse correlate, ed è sottoposto a monitoraggio a mezzo registro AIFA.

I risultati emersi dai trials clinici controllati forniscono evidenze definitive a conferma dell'efficacia di Sativex® nel ridurre la spasticità associata alla SM (Collin, 2010; Novotna, 2011).

I più comuni eventi avversi osservati con Sativex® sono capogiri (14-32%) e fatica (11-25%) che tendono a comparire nel corso delle prime 4 settimane di trattamento (Collin, 2010; Novotna, 2011). L'incidenza di questi eventi sembra diminuire a seguito di un graduale aggiustamento del dosaggio (Collin, 2010). Globalmente dal punto di vista della sicurezza sono disponibili i dati di

444 pazienti trattati in studi a lungo termine e in aperto, per una durata media di 455 giorni, inclusi 125 pazienti trattati per più di 2 anni. Gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono capogiri (27.5%) seguiti da fatica (11%), diarrea (13.1%), nausea (10.8%), fastidio/dolore nella sede di assunzione (9,5%), cefalea (9,0%) e sonnolenza (7,9%) (Constantinescu, 2006). Per quanto riguarda gli eventi avversi correlati alla sfera cognitiva/psichica essi risultano essere di numero limitato e di gravità prevalentemente lieve-moderata. Quelli maggiormente rappresentati sono disorientamento, disturbi dell'attenzione, euforia e depressione. Non è stata notata insorgenza di tolleranza ma al contrario una tendenza ad un lieve decremento del dosaggio utile nel tempo, così come non vi sono evidenze di comparsa di una sindrome da sospensione del trattamento o di uso improprio del farmaco.

Questi dati riguardanti il profilo di sicurezza e tollerabilità di Sativex® sono stati ricavati da trials clinici. 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. Uno studio di farmacovigilanza nasce dalla necessità di effettuare un monitoraggio sul profilo di sicurezza di Sativex® nelle sue 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). Un continuo monitoraggio attivo nel tempo (farmacovigilanza attiva) di pazienti sottoposti a trattamento con Sativex® 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 del farmaco nelle sue reali condizioni di utilizzo, soprattutto in considerazione della sua recente immissione in commercio in Italia.

Bibliografia

www.aism.it

Kabus C, Hecht M, Japp G, et al. Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253 (Suppl 1): I26-I28.

Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2010; 32(5): 451-459.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1122-1131.

Collin C, Serpell M, Potts R. Results of an open-label extension trial of Sativex (THC:CBD) in patients with multiple sclerosis and symptoms of spasticity. *Mult Scler.* 2007; 13: S129.

Constantinescu CS, Sarantin N. Long-term open-label treatment with Sativex® in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12: S111.

OBIETTIVI

Obiettivi primari dello studio sono:

- Valutare il profilo di sicurezza complessivo di Sativex® nel lungo periodo in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla SM trattati nell'ambito della normale pratica clinica.

- Indagare nella popolazione target l'incidenza di specifiche reazioni avverse quali capogiri, affaticamento, diarrea, nausea, fastidio/dolore nella sede di assunzione, cefalea, sonnolenza, disorientamento, disturbi dell'attenzione, euforia e depressione.

Obiettivi secondari dello studio sono:

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

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Obiettivo	Indicatore	Esito
Valutare il profilo di sicurezza complessivo di Sativex® nell'ambito della normale pratica clinica.	Valutazione qualitativa e quantitativa delle reazioni avverse attribuibili al trattamento con Sativex®.	Ottenimento di nuovi e più completi dati di safety rispetto a quelli ottenuti dai trials clinici controllati.
Indagare nella popolazione target l'incidenza di specifiche reazioni avverse.	Numero di specifiche reazioni avverse rispetto al numero totale di pazienti trattati con Sativex® 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 sottoposti a trattamento con Sativex®.	Corrispondenza tra i risultati di farmacovigilanza riguardanti le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a Sativex® 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 del trattamento con Sativex® nel caso dell'insorgenza di una reazione avversa.	Registrazione delle seguenti azioni: 1. riduzione della dose; 2. interruzione temporanea della terapia; 3. interruzione 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 di Sativex® nel lungo termine in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla SM trattati nell'ambito della normale pratica clinica.

Popolazione

La popolazione in studio sarà costituita da pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla Sclerosi Multipla in trattamento con Sativex® secondo indicazione nell'ambito della normale pratica clinica. I pazienti verranno reclutati presso le seguenti strutture coinvolte nello studio:

- IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo" di Messina (Centro Capofila)
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" di Palermo

- A.O.U. "Policlinico Vittorio Emanuele" di Catania

Tali Centri sono quelli attualmente autorizzati alla prescrizione ed alla dispensazione di Sativex[®], in riferimento alla notifica della decisione della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia, trasmessa dall'Assessorato della Salute della Regione Siciliana – Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica – Servizio 7 – Farmaceutica (Prot. n. 78243 del 15-10-2013).

Criteri d'inclusione dei pazienti:

Diagnosi di Sclerosi Multipla da almeno 6 mesi.

Spasticità da almeno 3 mesi e in almeno 2 gruppi muscolari nonostante una terapia muscolare in atto.

Entità di spasticità residua dopo terapia convenzionale valutata secondo la Numerical Rating Scale (NRS) (valore rilevato in 6 misurazioni in 7 giorni) ≥ 5 .

Firma del Consenso Informato

In Sicilia, i pazienti con spasticità da moderata a grave potenzialmente eleggibili al trattamento con Sativex[®] sono circa 600, secondo dati epidemiologici.

Procedure dello studio

I pazienti arruolati saranno seguiti nell'ambito della normale pratica clinica. Tuttavia i dati necessari per monitorare e valutare la sicurezza di Sativex[®] verranno raccolti seguendo una tempistica ben precisa (ogni tre mesi dall'ingresso nello studio). La flow chart sottostante riporta i dati dei pazienti che verranno raccolti ai fini dello studio e la scansione temporale delle visite.

Visita	Basale	3° Mese	6° Mese	9° Mese	12° Mese	15° Mese	18° Mese	21° Mese	24° Mese
Consenso informato	X								
Dati demografici	X								
Storia e caratteristiche della sclerosi multipla	X								
Valutazione della spasticità	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patologie concomitanti	X								
Segni vitali	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo completo	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosaggio del Δ -9-THC in urine	X		X		X		X		X
Farmaci per il trattamento della SM	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trattamento con Sativex [®]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Farmaci per il trattamento della spasticità oltre Sativex [®]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Altri farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reazioni avverse	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami aggiuntivi da registrare se necessario	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Alla visita basale, dopo ottenimento del consenso informato da parte del paziente, verranno raccolti i dati demografici, la storia e le caratteristiche della SM, le eventuali patologie concomitanti, i parametri vitali, i farmaci assunti per il trattamento della SM ed altri farmaci concomitanti

(compresi altri farmaci usati per il trattamento della spasticità). Verrà inoltre registrato da quanto tempo il paziente è in trattamento con Sativex[®] ed il relativo dosaggio assunto. Per i pazienti che alla visita basale sono già in trattamento con Sativex[®] verranno valutate le eventuali reazioni avverse. Inoltre il paziente verrà sottoposto ad un esame obiettivo completo su tutti i distretti più importanti ed alla valutazione della spasticità tramite la somministrazione della scala NRS.

Alla visita basale (per i pazienti già in trattamento con Sativex[®]) ed ogni 6 mesi dall'inizio dello studio i pazienti verranno sottoposti al dosaggio del Δ -9-THC in urine, al fine di monitorare se il paziente va in accumulo del cannabinoide psicotropo e se una eventuale reazione avversa sia la conseguenza di un abuso non legato alla terapia prescritta. Il campionamento delle urine avverrà in presenza di personale sanitario addetto e i campioni verranno analizzati presso i laboratori di tossicologia dei rispettivi presidi ospedalieri.

Nelle visite successive (ogni tre mesi) verranno raccolti i parametri vitali e tutte le terapie assunte. A tal riguardo, verranno registrati cambio di dosaggio, i cambi e l'interruzione temporanea o definitiva di terapia per i farmaci usati per la SM e per tutti gli altri farmaci concomitanti, con la relativa motivazione; per Sativex[®] verrà registrato il cambio di dosaggio e/o l'interruzione temporanea o definitiva con la relativa motivazione. Inoltre, il paziente verrà sottoposto all'esame obiettivo completo, alla valutazione della spasticità e verranno valutate le eventuali reazioni avverse.

Tutti i dati del paziente, il quale verrà reso anonimo tramite l'attribuzione di un codice identificativo, verranno raccolti in una scheda raccolta dati cartacea e successivamente immagazzinati in un apposito database indispensabile per l'analisi dei risultati.

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.
- Rapporto di casualità con il farmaco: verrà considerata una reazione avversa qualsiasi evento che ha un ragionevole rapporto di casualità con Sativex[®].
- L'azione intrapresa nei confronti di Sativex[®]: cambio di dosaggio, interruzione temporanea o definitiva della terapia.
- 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".

Durata dello studio

Sono previsti 12 mesi per l'arruolamento dei pazienti. Dopo la firma del consenso informato i pazienti rimarranno nello studio fino a quando l'ultimo paziente arruolato non sarà stato seguito per almeno 1 anno.

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 gli eventi selezionati, 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 all'interruzione permanente o definitiva della terapia con Sativex[®] 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 di Sativex[®] in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla 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 Sativex[®] nelle sue reali condizioni di utilizzo, sarà possibile ottimizzare la pianificazione della terapia e, nello stesso tempo, le modalità di impiego del farmaco, con importanti ricadute sul miglioramento della compliance al trattamento.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto avrà una durata complessiva di 2 anni.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto: € 70.000,00

Dettaglio costi:

Personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi, ecc.: € 36.000,00

Attrezzature: PC, abbonamenti a riviste mediche, a banche dati, fax, ecc.: € 12.000,00

Servizi: € 0,00

Materiali di consumo: cancelleria: € 0,00

Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc.: € 2.000,00

Altri: € 20.000,00 per il dosaggio Δ -9-THC in urine, secondo tariffario nazionale.