

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 del profilo di tollerabilità e sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica” 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 "Valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica", della durata di due anni, per un importo pari ad € 108.000,00 (euro centoottomila/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'A.O.U.P. "G. Martino" di Messina per la realizzazione del Progetto "Valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica";
- Considerato** che la responsabilità tecnico-scientifica del citato progetto è affidata al Prof. Edoardo Spina dell'U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, dell'A.O.U.P. "G. Martino" di Messina;
- Ritenuto** di dover approvare la citata Convenzione che costituisce parte integrante del presente decreto;
- Ritenuto** di dover assegnare l'importo di € 108.000,00 (euro centoottomila/00) all'A.O.U.P. "G. Martino" 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

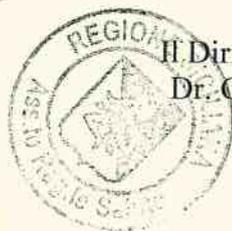
- Art. 1)** Per le motivazioni di cui in premessa è approvata la convenzione sottoscritta tra la Regione Sicilia e l'A.O.U.P. "G. Martino" di Messina per la realizzazione del Progetto "Valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica", che diventa parte integrante del presente decreto;
- Art. 2)** Per la realizzazione del progetto di cui all'art. 1 è contestualmente impegnata la somma di € 108.000,00 (euro centoottomila/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'A.O.U.P. "G. Martino" 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 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'A.O.U.P. "G. MARTINO" 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina, Via Consolare Valeria, 1, nella persona del Dot. Marco Restuccia nato a Taormina (ME) il 04/08/1963 e, per la carica, legale rappresentante dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"

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 "*Valutazione del profilo di tollerabilità e sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica*" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina è il Prof. Edoardo Spina e che l'importo complessivo del progetto ammonta ad € 108.000,00 (Euro centoottomila/00);

- ritenuto pertanto di dover trasferire il citato importo all' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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 del profilo di tollerabilità e sicurezza dei farmaci antipsicotici in età pediatrica”* 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"

1. L' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" individua quale Responsabile tecnico-scientifico delle attività progettuali, di cui al precedente art. 2, il Prof. Edoardo Spina, 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina riceverà un contributo pari ad € 108.000,00 (Euro centoottomila/00).
2. L' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti destinati a progetti di farmacovigilanza.

Art. 9

Utilizzabilità dei dati raccolti

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" 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' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, un allegato e di n. 11 articoli, e consta di 13 (tredici) pagine.

Per il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" di Messina

Il Dirigente Generale

Il Direttore Generale

IL DIRIGENTE GENERALE
Dr. Gaetano Chiaro

Dot. Marco Restuccia

[Handwritten signature of Dr. Gaetano Chiaro]

05 MAG. 2016

[Handwritten signature of Dot. Marco Restuccia]

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

Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" di Messina

Il Dirigente Generale

Il Direttore Generale

IL DIRIGENTE GENERALE
Dr. Gaetano Chiaro

Dot. Marco Restuccia

[Handwritten signature of Dr. Gaetano Chiaro]

05 MAG. 2016

[Handwritten signature of Dot. Marco Restuccia]



LETTERA INTENTI PER PROGETTI O BANDI

REGIONE SICILIA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Prof. Edoardo Spina

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Unità Operativa di Farmacologia Clinica

Policlinico Universitario G. Martino, Via Consolare Valeria, 98125 Messina

Tel.: 090/223647; Fax: 090/223300; e-mail : espina@unime.it

CV Edoardo Spina

Titoli accademici

- Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Messina (1981)
- Specializzazione in Neurologia presso l'Università di Messina (1985)
- PhD (Dottorato di ricerca) in Farmacologia Clinica presso il Karolinska Institute di Stoccolma (1987)
- Specializzazione in Psichiatria presso l'Università di Messina (1991)
- Professore Associato (1998), Straordinario (2005) ed Ordinario (2008) di Farmacologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Messina.

Posizione ed incarichi attuali

- Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina
- Direttore della Scuola di Specializzazione in Farmacologia dell'Università di Messina, aggregata con Catania, sede amministrativa
- Coordinatore del Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali, Università di Messina
- Vice-direttore dell'Unità Operativa di Farmacologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Messina
- Presidente del Comitato Etico interaziendale della Provincia di Messina

Attività scientifica

Attività di ricerca in neuropsicofarmacologia clinica. E' autore di 190 pubblicazioni su riviste scientifiche indicizzate, di 1 libro, di 22 capitoli di libro, di 16 pubblicazioni su riviste scientifiche non indicizzate e di oltre 250 abstracts relativi a partecipazioni a congressi nazionali ed internazionali. H index di 38, secondo Scopus. Ha ricevuto finanziamenti ed è stato principale investigatore in diversi progetti di ricerca internazionali (EU), nazionali e regionali.

Principali linee di ricerca:

- Farmacocinetica e farmacogenetica degli antidepressivi e degli antipsicotici
- Interazioni farmacocinetiche degli psicofarmaci
- Implicazioni cliniche della farmacogenetica in psichiatria
- Correlazione tra concentrazioni plasmatiche e risposta clinica agli psicofarmaci

- Farmacovigilanza in psichiatria

Membro di diverse società scientifiche, componente e segretario della Sezione di Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia dal 2003 al 2007. Attualmente è componente del Consiglio Direttivo della European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics.

E' Editore Associato di *Frontiers in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* e componente del comitato editoriale di *Therapeutic Drug Monitoring, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* e *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*, e svolge attività di referaggio per le più importanti riviste nel campo della neuropsicofarmacologia.

Attività didattica

- Coordinatore del corso integrato di Farmacologia e Tossicologia presso il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Messina.
- Insegnamento della farmacologia presso i Corsi di Laurea in Tecniche di Neurofisiopatologia, Tecniche Audioprotesiche e Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Diagnostiche dell'Università di Messina
- Docente presso numerose scuole di specializzazione dell'Università di Messina.

Attività assistenziale

- Responsabile dell'Unità Operativa Semplice di Tossicologia e Monitoraggio Farmaci e Sostanze d'Abuso dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Messina da Luglio 2003 a Giugno 2009.
- Componente, con ruolo di vice presidente e segretario scientifico, del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Messina dal 2006 al 2013

Incarichi istituzionali

- Componente del Nucleo di Valutazione dell'Università di Messina (dal 2005 al 2007).
- Preside vicario della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Messina (dal 2009 al 2012).

TITOLO DEL PROGETTO

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DEI FARMACI ANTIPSICOTICI IN ETÀ PEDIATRICA

AREE TEMATICHE

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare)

RAZIONALE DELLO STUDIO

- Breve revisione delle evidenze disponibili sull'argomento riguardante lo studio

Negli ultimi anni l'utilizzo di psicofarmaci ha assunto un ruolo importante nel trattamento terapeutico integrato dei disturbi psichiatrici diagnosticabili nei bambini e negli adolescenti. Viene infatti riportato un incremento dell'uso di farmaci psicotropi in tale fascia di età tanto in paesi occidentali (1, 2) che orientali (3). Il profilo di tollerabilità e la sicurezza dei farmaci in età pediatrica presenta caratteristiche diverse rispetto all'età adulta. Infatti farmaci che sono ben tollerati negli adulti possono essere associati a rischi accentuati o supplementari quando prescritti in età evolutiva (4). I bambini possono essere più vulnerabili degli adulti agli effetti avversi degli psicofarmaci a causa di cambiamenti fisiologici di sviluppo che possono interferire con i loro profili farmacocinetici e farmacodinamici (5). Ad oggi gli studi clinici randomizzati e controllati sulla tollerabilità e la sicurezza dei farmaci psicotropi nella popolazione pediatrica sono ancora poco numerosi e spesso presentano limiti metodologici quali la breve durata, il campione poco numeroso, la valutazione tramite strumenti non sempre standardizzati ed affidabili (6).

Tra gli psicofarmaci utilizzati in età pediatrica, si è assistito recentemente ad un sensibile aumento della prescrizione di antipsicotici, in particolare di quelli di seconda generazione (ad es. risperidone, olanzapina, quetiapina ed aripiprazolo) che vengono utilizzati nel trattamento di diverse patologie psichiatriche fra cui la schizofrenia ad esordio precoce, il disturbo bipolare, l'autismo ed il disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività (7). Ad eccezione del risperidone, autorizzato per l'uso in bambini ed adolescenti con disturbi comportamentali, e dell'aripiprazolo, autorizzato per il trattamento della schizofrenia in adolescenti a partire da 15 anni di età, per gli altri antipsicotici si tratta di un uso *off label*. Rispetto agli antipsicotici di prima generazione o tipici (es. aloperidolo), i composti di seconda generazione o atipici presentano un più favorevole profilo di tollerabilità, in particolare inducono meno frequentemente effetti neurologici di tipo extrapiramidale (8, 9).

Tuttavia anche l'uso di antipsicotici di seconda generazione è associato alla comparsa di effetti indesiderati sia di tipo metabolico quali aumento ponderale ed alterazione dei livelli ematici di glucosio e lipidi, che di tipo cardiovascolare (10-11). Rispetto agli adulti, i bambini sembrano essere particolarmente suscettibili agli effetti avversi degli antipsicotici, tra cui aumento dei livelli sierici di prolattina, aumento ponderale ed alterazione dei livelli ematici di glucosio e lipidi (12-14). Ad oggi, pochi studi prospettici sono stati condotti in questa popolazione (15, 16). Correll et al. (15) hanno esaminato gli effetti metabolici indotti da un trattamento con antipsicotici di seconda generazione in una popolazione di 505 pazienti di età compresa tra 4 e 15 anni. Il trattamento con aripiprazolo, olanzapina, quetiapina o risperidone si associava ad un significativo aumento di peso e ad alterazioni dei parametri metabolici glucidici e lipidici, con differenze tra farmaco e farmaco ed outcome peggiore per i pazienti trattati con olanzapina. Il trattamento con aripiprazolo, al contrario, non sembrava essere associato ad aumento di peso, sebbene questi risultati siano da verificare ulteriormente (12). Gli antipsicotici atipici, così come i farmaci di prima generazione, sono inoltre stati associati ad allungamento del tratto QT all'ECG, con conseguente rischio di aritmie e Torsione di punta. Per quanto concerne l'effetto di tali farmaci sulla conduzione cardiaca, un solo studio è stato condotto in età pediatrica in pazienti trattati con aripiprazolo (16). Tale studio non ha dimostrato un rischio significativo di alterazioni elettrocardiografiche indotte da aripiprazolo. Una valutazione integrata del rischio metabolico e cardiovascolare associato all'impiego di antipsicotici di seconda generazione in età pediatrica non è stata sinora eseguita.

- Motivazioni per cui è necessario condurre lo studio

Con il presente progetto, ci proponiamo di eseguire una valutazione integrata del profilo di rischio dei farmaci antipsicotici, tipici e atipici, in età pediatrica, con particolare riferimento agli eventi metabolici e cardiovascolari associati al loro uso, attraverso rilevazione con esami ECG seriati e valutazione dei parametri di laboratorio. Nel caso di individuazione di sospette reazioni avverse (ADR) dalla valutazione clinica del

paziente o dai risultati degli di laboratorio o strumentali, sarà assicurato l'invio della scheda di segnalazione al sistema nazionale di Farmacovigilanza, secondo le normative vigenti. Oltre alle ADR cardio-metaboliche, verrà segnalata qualsiasi altra ADR che dovesse manifestarsi nei pazienti.

- Cosa aggiunge lo studio a quanto già noto sul tema

Il presente studio può costituire un modello di monitoraggio efficace di rilevazione tempestiva e di raccolta agevole di dati riguardanti le ADR insorte in un campione di pazienti in età evolutiva che ha ricevuto farmaci antipsicotici. Disporre di una metodologia e di uno strumento di rilevazione organica e sistematica di queste ADR, può aumentare il livello di sicurezza di impiego degli psicofarmaci in età evolutiva, dal momento che incrementa la probabilità che l'evento avverso sia evidenziato e pertanto tempestivamente gestito. Allo stesso tempo il progetto si propone di incrementare il tasso di segnalazione regionale di ADR pediatriche correlate all'uso di psicofarmaci, coinvolgendo gli operatori sanitari nel sistema della segnalazione spontanea di sospetta ADR.

OBIETTIVI

Obiettivi primari

- valutare il rischio di ADR associate all'uso di farmaci antipsicotici in età evolutiva, con particolare riguardo agli effetti indesiderati di tipo metabolico e cardiovascolare;
- aumentare il numero e le segnalazioni di sospette ADR

Obiettivi secondari

- valutare l'eventuale associazione tra l'insorgenza e la gravità di questi effetti indesiderati con i livelli plasmatici del farmaco antipsicotico somministrato.
- proporre un possibile protocollo standard di farmacovigilanza attiva per la valutazione degli effetti cardio-metabolici in soggetti trattati con farmaci antipsicotici in età evolutiva.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Valutazione dell'incidenza delle ADR associate all'uso di antipsicotici in età pediatrica.
- Numero delle segnalazioni di farmacovigilanza inviate all'AIFA dai centri coinvolti nel progetto, riguardanti l'uso di antipsicotici in età evolutiva.
- Numero di ADR di tipo cardio-metabolico/totale ADR
- Valutazione di tutte le tipologie di ADR identificate per gli antipsicotici, gravità, esito, fattori di rischio, sulla base anche delle indicazioni d'uso o uso off-label

MATERIALI E METODI

Strutture coinvolte nello studio:

UOSD di Farmacologia Clinica, Policlinico Universitario G. Martino Messina - Prof. Edoardo Spina (Centro coordinatore)

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario Messina - Dott.ssa Antonella Gagliano

UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Policlinico OVE, Catania - Dott.ssa Renata Rizzo

UOC di Neuropsichiatria Infantile, ASP di Siracusa (Territorio) - Dott.ssa Carmela Tata

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Agrigento (Territorio) - Dott. Antonio Vetro

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Palermo (Azienda Ospedaliera Di Cristina) - Dott.ssa Francesca Vanadio

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Acireale (CT)(Ospedale ASP) - Dott.ssa Carmelita Russo

UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strutturale, IRCCS Oasi Maria SS Troina (EN) – Dott. Maurizio Elia

Metodologia

Popolazione in studio

Saranno arruolati nello studio pazienti, afferenti presso differenti unità di Neuropsichiatria Infantile, universitarie ed ospedaliere, della Regione Sicilia cui sia stato prescritto un farmaco antipsicotico di prima o di seconda generazione, indipendentemente dalla diagnosi e dalla somministrazione di altri farmaci. In particolare, saranno inclusi bambini e adolescenti di entrambi i sessi, di età compresa tra i 4 ed i 18 anni, in regime ambulatoriale o di ricovero, affetti da patologie di interesse neuropsichiatrico, per i quali il medico specialista ritenga utile iniziare un trattamento con antipsicotici. I genitori e/o i tutori di ciascun paziente dovranno firmare un modulo di consenso al trattamento dei dati personali.

Disegno dello studio

Trattasi di uno studio osservazionale di farmacovigilanza attiva, di coorte, di tipo prospettico, in cui saranno inclusi pazienti con nuovo trattamento con antipsicotici di prima o seconda generazione, la cui scelta avverrà sulla base del giudizio clinico e non mediante randomizzazione.

Al momento dell'arruolamento, i soggetti inclusi nello studio saranno sottoposti ad una valutazione clinica e ad esami di laboratorio e strumentali (visita basale). La presenza di familiarità per patologie vascolari e la presenza di fattori di rischio saranno appurate mediante anamnesi mirata. Saranno valutati e registrati: BMI, peso, altezza, circonferenza vita, PA sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, ECG standard per il controllo dei valori di QT medio e dispersione del QT. Saranno inoltre eseguiti i seguenti esami di laboratorio: glicemia a digiuno, colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL, NA, K, GOT, GPT, GGT, trigliceridi, amilasi, TSH, FT3, FT4, prolattina.

Dopo la visita basale i pazienti inizieranno il trattamento con farmaci antipsicotici. Il farmaco prescritto ed il relativo dosaggio saranno decisi dallo specialista prescrittore in base al proprio giudizio clinico. Nel corso del trattamento, il dosaggio del farmaco potrà essere modificato in base alla risposta clinica. I pazienti saranno sottoposti a visite di controllo dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. Ad ogni follow-up i pazienti saranno sottoposti alle stesse valutazioni cliniche ed agli stessi esami di laboratorio (ad eccezione di TSH, FT3 e FT4, che saranno misurati nuovamente dopo 12 mesi) e strumentali della visita basale. Le eventuali modifiche dello schema posologico saranno registrate.

Lo studio prevede il monitoraggio del trattamento farmacologico nel corso dei primi dodici mesi di terapia. In occasione del controllo a tre mesi) sarà effettuato un prelievo ematico per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche dell'antipsicotico. La misurazione dei livelli plasmatici degli antipsicotici sarà effettuata presso l'Unità Operativa di Farmacologia Clinica del Policlinico Universitario di Messina con metodiche in HPLC.

Il periodo di osservazione per ciascun paziente avrà una durata di 12 mesi, nel corso dei quali si prevede l'inclusione di un numero complessivo di circa 400-500 pazienti pediatrici.

Valutazione e trascrizione dei dati

In occasione di ciascuna visita, i dati clinici, di laboratorio e strumentali dei pazienti arruolati saranno riportati su una scheda di registrazione informatizzata, elaborata allo scopo, ad opera degli specialisti prescrittori che aderiranno allo studio. Nel caso di individuazione di sospette ADR durante la valutazione clinica del paziente o evidenziabili dai risultati degli esami strumentali, sarà assicurato l'invio della scheda di segnalazione al sistema nazionale di Farmacovigilanza, secondo le normative vigenti. Oltre alle reazioni avverse cardio-metaboliche, verrà segnalata qualsiasi altra reazione avversa da psicofarmaci che dovesse manifestarsi nei bambini.

I dati delle schede dei singoli pazienti e quelli delle ADR saranno contenuti all'interno di un

database appositamente creato presso il Centro Coordinatore, l'Unità Operativa di Farmacologia Clinica del Policlinico Universitario di Messina, che provvederà all'elaborazione dei dati. La registrazione dei dati relativi alla visita basale e a quelle di follow-up sarà effettuata su un apposito database nel quale saranno inseriti i dati raccolti mediante una scheda di registrazione elaborata allo scopo. Saranno i dati anagrafici, le diagnosi, i farmaci, la posologia iniziale e le variazioni nel corso del follow-up. Le eventuali ADR saranno registrate su una specifica scheda che, tanto della struttura che nel contenuto, rispecchia le indicazioni dell'AIFA.

RISULTATI ATTESI

1. Aumento del numero di segnalazioni di farmacovigilanza e della qualità delle stesse, provenienti all'AIFA dai centri aderenti al progetto;
2. Determinazione dell'incidenza delle ADR associate all'uso di antipsicotici in bambini ed adolescenti;
3. Quantificazione del numero relativo di eventi avversi di tipo cardiologico, metabolico, neuropsichiatrico etc, in pazienti pediatriche che assumono antipsicotici;
4. Maggiore attenzione da parte dei clinici rivolta all'individuazione ed alla segnalazione di ADR conseguenti all'uso di antipsicotici in età evolutiva;
5. Maggiore consapevolezza dell'importanza della farmacovigilanza attiva, in particolare in età pediatrica;
6. Acquisizione di informazioni sui farmaci più frequentemente coinvolti, che saranno poi utili nella pratica clinica per la scelta del farmaco meglio tollerato;
7. Definizione del profilo di rischio cardio-metabolico dei singoli antipsicotici;
8. Individuazione di sottocategorie di pazienti a rischio per eventi avversi di tipo cardio-metabolico, da sottoporre a particolare attenzione.

DURATA DEL PROGETTO

Due anni, di cui il primo dedicato alla creazione del database per la raccolta dati, all'addestramento dei monitor ed all'iniziale arruolamento dei pazienti, ed il secondo al completamento dell'osservazione dei pazienti ed alla elaborazioni dei risultati

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE

Costo complessivo del progetto: Euro 108.000

Dettaglio costi:

Personale borsista: 2 borsisti (farmacista o medico) presso il centro coordinatore per un compenso di € 18.000/anno (lordo) per due anni. Totale: € 72.000

Materiale informatico e di consumo per i centri: Euro 3.000 per struttura coinvolta escluso centro coordinatore. Totale: € 21.000

Spese di coordinamento ed addestramento del personale coinvolto, gestione elaborazione dati delle informazioni, pubblicazioni, convegni: € 15.000

BIBLIOGRAFIA

1. Luby JL, Stalets MM, Belden AC. Psychotropic prescriptions in a sample including both healthy and mood and disruptive disordered preschoolers: relationships to diagnosis, impairment, prescriber type,

-
- and assessment methods. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17: 205-215.
2. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, Glaeske G, Valluri SC: A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2-26.
 3. Gilat Y, Ben-Dor DH, Magen A, Wolovick L, Vekslerchik M, Weizman A, Zalsman G. Trends in prescribing of psychotropic medications for inpatient adolescents in Israel: a 10 years retrospective analysis. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 265-269.
 4. McVoy M, Findling R. Child and adolescent psychopharmacology update. *Psychiatr Clin North Am*. 2009; 32:111-133.
 5. Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 591-608.
 6. Usala T, Lecca L, Zuddas A. Gli antipsicotici di seconda generazione in età evolutiva: prevalenza d'uso, evidenze di efficacia, tollerabilità e problemi aperti. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2008; 14: 454-465.
 7. Almandil NB, Wong IC. Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011; 96: 192-196.
 8. Stahl S. Antipsychotic agents. In: Stahl S, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 3th ed., New York: Cambridge University Press, 2008; 327-451.
 9. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet* 373: 31-41, 2009.
 10. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
 11. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc-prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649-1671.
 12. Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C, Gagliano A, Germanò E, Siracusano R, Diaz FJ, de Leon J. Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1496-1501.
 13. Safer DI. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 429-436.
 14. Constantine R, Tandon R. Changing trends in pediatric antipsychotic use in Florida's Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 1162-1168.
 15. Correll CU, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1765-1773.
 16. Ho JG, Caldwell RL, McDougale CJ, Orsagh-Yentis DK, Erickson CA, Posey DJ, Stigler KA. The effects of aripiprazole on electrocardiography in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012; 22: 277-283.