

Codice A1404B

D.D. 3 ottobre 2022, n. 1782

PRESA D'ATTO DELLA CONVENZIONE SOTTOSCRITTA AI SENSI DELL'ARTICOLO 1, COMMA 819, DELLA LEGGE 27 DICEMBRE 2006, N. 296, TRA AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO) E REGIONE PIEMONTE, IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA, AI FINI L'UTILIZZAZIONE DELLE RISORSE DI CUI ALL'ARTICOLO 36, COMMA 14, LEGGE 27 DICEMBRE 1997, N. 449, PER GLI ANNI 2015, 2016 E 2017, IN ATTUAZIONE DELL'ACCORDO SANCITO DALLA CONFERENZA STATO-REGIONI DEL 6..



ATTO DD 1782/A1400A/2022

DEL 03/10/2022

**DETERMINAZIONE DIRIGENZIALE
A1400A - SANITA' E WELFARE**

OGGETTO: PRESA D'ATTO DELLA CONVENZIONE SOTTOSCRITTA AI SENSI DELL'ARTICOLO 1, COMMA 819, DELLA LEGGE 27 DICEMBRE 2006, N. 296, TRA AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO) E REGIONE PIEMONTE, IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA, AI FINI L'UTILIZZAZIONE DELLE RISORSE DI CUI ALL'ARTICOLO 36, COMMA 14, LEGGE 27 DICEMBRE 1997, N. 449, PER GLI ANNI 2015, 2016 E 2017, IN ATTUAZIONE DELL'ACCORDO SANCITO DALLA CONFERENZA STATO - REGIONI DEL 6 GIUGNO 2019 (QUOTA DEL 20% DESTINATA AI PROGETTI REGIONALI, PUNTO 7.3)

Visto l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. 94/CSR del 6 giugno 2019, sancito su proposta del Ministro della Salute ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, 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'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017.

Visto, in particolare, il punto 7.3 dell'allegato A) al medesimo Accordo, relativo alle modalità di erogazione della quota del 20% dei fondi regionali per la farmacovigilanza disponibili per le predette annualità destinata alla realizzazione di progetti regionali per il finanziamento delle attività di cui al punto 4.2 del sopra citato allegato.

Considerato che il richiamato allegato A) prevede, tra l'altro, che la quota indicata al sopra citato punto 7.3 sarà oggetto di una specifica convenzione tra l'AIFA e la singola Regione, in cui saranno indicate le modalità e le tempistiche di erogazione e di rendicontazione.

Preso atto che in data 08/08/2022 è stata sottoscritta dalla Regione Piemonte e da AIFA la Convenzione in materia di farmacovigilanza, ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge

27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017, in attuazione dell'Accordo sancito dalla Conferenza Stato - Regioni del 6 giugno 2019 (quota del 20% destinata ai progetti regionali, punto 7.3).

Atteso che, in attuazione del citato Accordo, tale Convenzione, che si allega quale parte integrante e sostanziale al presente atto (All.1), ha a oggetto il finanziamento dei progetti a valenza regionale approvati dall'AIFA, attraverso l'erogazione dei fondi regionali residui per la farmacovigilanza disponibili per gli anni 2015, 2016 e 2017 di cui al succitato punto 7.3 dell'allegato A) all'Accordo del 6 giugno 2019, nel rispetto delle linee di indirizzo sancite dal medesimo Accordo.

Dato atto che con la presente convenzione vengono finanziati n. 2 progetti regionali per una somma complessiva pari a € 367.850,00, come previsto dall'allegato A) al succitato punto 7.3 dell'allegato A), così come sotto indicato:

1) “Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte”, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto (punto 7.3): € 125.350,00, Codice Unico di Progetto (CUP):J19I19000110001;

2) “La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte”, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto (punto 7.3): € 242.500,00, Codice Unico di Progetto (CUP): J19I19000100001.

Preso atto inoltre che le modalità di erogazione del finanziamento suddetto sono esplicitate all'art. 3, comma 2 dell'allegata Convenzione;

Vista la D.G.R. n. 4 – 3733 del 3 settembre 2021, che modifica la localizzazione strutturale del CRFV stabilendone la sede presso la Direzione Sanità - Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione Piemonte, nonché la composizione del medesimo in termini di profili professionali.

Ritenuto opportuno, quindi, prendere atto della Convenzione sottoscritta in data dalla Regione Piemonte e dall'AIFA in data 08/08/2022 che si allega quale parte integrante e sostanziale al presente atto (All.1).

Tutto ciò premesso, attestata la regolarità amministrativa del presente atto,

IL DIRETTORE

Richiamati i seguenti riferimenti normativi:

- Legge n. 449 del 27.12.1997;
- D.Lgs n. 165/2001;
- Accordo sancito dalla Conferenza permanente Stato-Regioni del 6 giugno 2019 (Rep. Atti n. 94/CSR);
- L.R. 23/2008 e s.m.i;
- L.R. 9 del 19/03/2019;
- DGR n. 4 - 3733 del 03/09/2021.

determina

- di prendere atto, per le motivazioni espresse in premessa, della Convenzione sottoscritta in data 08/08/2022, (All.)¹ al presente atto, quale parte integrante e sostanziale, tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la Regione Piemonte in materia di farmacovigilanza, ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, ai fini dell'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017, in attuazione dell'Accordo sancito dalla Conferenza Stato - Regioni del 6 giugno 2019 (quota del 20% destinata ai progetti regionali, punto 7.3 dell'allegato A) al predetto Accordo;

- di prendere atto altresì che con la presente convenzione vengono finanziati n. 2 progetti regionali per una somma complessiva pari a € 367.850,00 di cui al sopra citato punto 7.3 dell'allegato A) al predetto Accordo, così come sotto indicato:

1) “Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte”, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto: € 125.350,00, Codice Unico di Progetto (CUP): J19I19000110001;

2) “La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte”, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto: € 242.500,00, Codice Unico di Progetto (CUP): J19I19000100001;

- di prendere atto infine che le modalità di erogazione del finanziamento suddetto sono esplicitate all'art. 3, comma 2 dell'allegata Convenzione.

La presente determinazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte, ai sensi dell'art. 61 dello Statuto e dell'art. 5 della L.R. 22/2010.

La presente determinazione è soggetta a pubblicazione ai sensi del D. Lgs 33/2013.

IL DIRETTORE (A1400A - SANITA' E WELFARE)
Firmato digitalmente da Mario Minola

Si dichiara che sono parte integrante del presente provvedimento gli allegati riportati a seguire ¹, pubblicati come file separati dal testo del provvedimento sopra riportato:

1. CONV._AIFA_FONDI_2015_-_2017.firm.pdf

Allegato



¹ L'impronta degli allegati rappresentata nel timbro digitale QRCode in elenco è quella dei file pre-esistenti alla firma digitale con cui è stato adottato il provvedimento



CONVENZIONE

IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA AI SENSI DELL'ARTICOLO 1, COMMA 819, DELLA LEGGE 27 DICEMBRE 2006, N. 296, PER L'UTILIZZAZIONE DELLE RISORSE DI CUI ALL'ARTICOLO 36, COMMA 14, DELLA LEGGE 27 DICEMBRE 1997, N. 449, PER GLI ANNI 2015, 2016 E 2017, IN ATTUAZIONE DELL'ACCORDO SANCITO DALLA CONFERENZA STATO - REGIONI DEL 6 GIUGNO 2019 (QUOTA DEL 20% DESTINATA AI PROGETTI REGIONALI, PUNTO 7.3)

TRA

l'Agenzia Italiana del Farmaco, di seguito indicata come AIFA, con sede legale in Roma, Via del Tritone n. 181 - 00187, C.F. n. 97345810580 e P. IVA n. 08703841000, nella persona del dott. Nicola Magrini, nato a Bologna il 06 dicembre 1961, in qualità di Direttore Generale, e, per la carica, legale rappresentante *p.t.* dell'Agenzia Italiana del Farmaco, in virtù dei poteri conferiti dal decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020 e del relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data, elettivamente domiciliato presso la sede in Roma, Via del Tritone n. 181;

E

la Regione Piemonte, C. F. n. 80087670016 e P. IVA n. 02843860012, rappresentata dalla dott.ssa Laura Poggi, nata a Chiavari (GE), il 10 febbraio 1959, Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica integrativa e Protesica, la quale interviene nella presente convenzione in virtù dell'articolo 17, commi 1 e 3, lettera h) della Legge Regionale n. 23 del 28 luglio 2008;

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO, in particolare, il comma 3 del sopra citato articolo 48, che attribuisce all'AIFA compiti e funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo

Stato, le Regioni e le Province Autonome, in materia di politiche per il farmaco con riferimento, tra l'altro, alla prescrizione e alla sorveglianza sugli effetti avversi;

VISTO, altresì, il comma 8 del richiamato articolo 48, il quale prevede le fonti di finanziamento per l'attuazione, tra l'altro, del programma di farmacovigilanza attiva di cui al comma 19, lettera b);

VISTO, inoltre, il comma 19, lettera b), punto 2, del più volte citato articolo 48, il quale prevede che le risorse di cui al comma 18 del medesimo articolo sono destinate, tra l'altro, alla realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva tramite strutture individuate dalle regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categoria, le Società scientifiche pertinenti e le Università;

VISTO il decreto del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 20 settembre 2004, n. 245, recante *“Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326”*, e successive modificazioni;

VISTO, in particolare, l'articolo 6, comma 3, lettere e) ed f), del richiamato decreto 20 settembre 2004, n. 245, che prevedono rispettivamente che il Consiglio di Amministrazione (di seguito indicato come C.d.A.) *“verifica che i contratti e le convenzioni siano stipulati secondo gli indirizzi strategici impartiti dal Consiglio medesimo”* e *“provvede alla ripartizione del Fondo di cui all'articolo 48, comma 19, della legge di riferimento, adottando le opportune direttive per il suo utilizzo”*;

VISTO il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica dell'AIFA, definitivamente adottati dal C.d.A., rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140, del 17 giugno 2016;

VISTO il regolamento di contabilità dell'AIFA approvato con delibera del C.d.A. n. 33 del 28 maggio 2021;

VISTA la legge 27 dicembre 2006, n. 296 (legge finanziaria 2007), con particolare riguardo all'articolo 1, comma 819, che prevede che con Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della Salute, sono definiti gli 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 disponibili di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 (legge finanziaria 1998), confluite nelle fonti di finanziamento del bilancio ordinario dell'AIFA;

VISTO l'articolo 129 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, come modificato dall'articolo 1, comma 345, della legge 24 dicembre 2012, n. 228;

VISTO il decreto ministeriale 30 aprile 2015, recante "*Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)*", pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015;

VISTI i bilanci d'esercizio dell'AIFA approvati per gli anni 2015, 2016 e 2017;

VISTE le deliberazioni del C.d.A. dell'AIFA n. 21 resa nella seduta del 29 luglio 2015, n. 47 resa nella seduta del 15 dicembre 2016 e n. 20 resa nella seduta del 14 settembre 2017, con cui si procedeva alla ripartizione del fondo di cui all'articolo 48, comma 19, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326 e, in particolare, si determinava l'importo relativo agli anni 2015, 2016 e 2017 destinato alle iniziative di farmacovigilanza attiva;

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. 94/CSR del 6 giugno 2019, sancito su proposta del Ministro della Salute ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, 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'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017;

VISTO, in particolare, il punto 7.3 dell'allegato A) al medesimo Accordo, relativo alle modalità di erogazione della quota del 20% dei fondi regionali per la farmacovigilanza disponibili per le predette annualità destinata alla realizzazione di progetti regionali per il finanziamento delle attività di cui al punto 4.2 del sopra citato allegato;

CONSIDERATO che il richiamato allegato A) prevede, tra l'altro, che la quota indicata al sopra citato punto 7.3 sarà oggetto di una specifica convenzione tra l'AIFA e la singola Regione, in cui saranno indicate le modalità e le tempistiche di erogazione e di rendicontazione;

VISTO, inoltre, il punto 7.5 dell'allegato A) all'Accordo Stato-Regioni del 6 giugno 2019, il quale prevede che la quota del 6% del fondo disponibile, gestita dall'AIFA, può essere destinata, tra l'altro,

ai *“costi per lo svolgimento di attività di valutazione delle proposte avanzate dalle regioni e per l’effettuazione del monitoraggio delle attività finanziate”*;

VISTO, altresì, il punto 8 del sopra citato allegato A), il quale disciplina, tra l’altro, le modalità di monitoraggio dei progetti oggetto di finanziamento;

TENUTO CONTO, infine, del punto 9 del predetto allegato A), relativo alle modalità da seguire per la pubblicazione e la divulgazione dei risultati finali delle attività finanziate;

VISTA la determina del Direttore Generale n. 596 del 12 maggio 2021, così come integrata dalla determina DG n. 910 del 4 agosto 2021, con la quale è stata istituita presso l’AIFA la nuova Commissione di Valutazione (di seguito indicata come C.d.V.) dei progetti presentati nell’ambito dei programmi di farmacovigilanza attiva;

VISTO l’avviso alle Regioni - prot. n. AVPM/124333/P del 9 novembre 2019 – pubblicato dall’AIFA sul proprio sito istituzionale;

VISTA la proroga - prot. n. AVPM/10846/P del 29 gennaio 2021- del termine di presentazione dei progetti regionali di cui al sopracitato avviso alle Regioni, pubblicata dall’AIFA sul proprio sito istituzionale;

VISTO che, in risposta al predetto avviso, la Regione ha presentato all’AIFA il modulo intitolato *“Richiesta di accesso alla quota del 20% del fondo residuo disponibile destinata ai progetti regionali (fondi FV 2015-2016-2017)”*;

CONSIDERATO che con il predetto modulo la Regione ha sottoposto all’AIFA n. 2 progetti regionali unitamente ai relativi allegati tecnici e budget economici, predisposti sulla base dei *fac-simile* allegati al predetto avviso (moduli C1 e C2);

VISTO che, in data 3 marzo 2022, la C.d.V. ha valutato positivamente i progetti regionali presentati;

VISTO, inoltre, che in pari data la C.d.V. ha valutato positivamente la congruità economica dei piani finanziari presentati dalla Regione a corredo dei sopra citati progetti;

VISTA la determina del Direttore Generale n. 109 dell’11 marzo 2022, con la quale è stato approvato lo schema di convenzione AIFA - Regione avente ad oggetto la quota del 20% dei fondi di farmacovigilanza disponibili per gli anni 2015, 2016 e 2017 destinata alla realizzazione di progetti regionali ed è stata autorizzata, all’esito positivo della valutazione da parte della C.d.V., la stipula delle relative convenzioni;

VISTA, altresì, la determina del Direttore Generale con cui è stata autorizzata l’erogazione del finanziamento a favore della Regione Piemonte.

**Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate
si conviene e si stipula quanto segue:**

**Art. 1
Premesse**

1. L'epigrafe, le premesse e gli allegati costituiscono parte integrante ed essenziale della presente convenzione. Per quanto in essi non espressamente previsto, trovano applicazione le disposizioni del Codice Civile e le norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

**Art. 2
Oggetto**

1. La presente convenzione ha ad oggetto il finanziamento dei progetti a valenza regionale approvati dall'AIFA, attraverso l'erogazione dei fondi regionali residui per la farmacovigilanza disponibili per gli anni 2015, 2016 e 2017 di cui al punto 7.3 dell'allegato A) all'Accordo del 6 giugno 2019 citato in epigrafe, nel rispetto delle linee di indirizzo sancite dal medesimo Accordo.

2. Con la presente convenzione viene finanziato un totale di n. 2 progetti regionali per una somma complessiva pari a € 367.850,00 (trecentosessantasettemilaottocentocinquanta,00) di cui al sopra citato punto 7.3 dell'allegato A):

a) *“Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte”*, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto (punto 7.3): € 125.350,00 (centoventicinquemilatrecentocinquanta,00), Codice Unico di Progetto (CUP): J19I19000110001;

b) *“La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte”*, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Armando Genazzani, costo del progetto (punto 7.3): € 242.500,00 (duecentoquarantaduemilacinquecento,00), Codice Unico di Progetto (CUP): J19I19000100001;

3. Le linee operative, gli obiettivi, la tempistica ed il budget dei progetti regionali di cui al precedente comma sono descritti nei relativi allegati tecnici e nei budget economici, allegati alla presente convenzione (moduli C1 e C2 – allegati n. 1, n. 2, n. 3 e n.4).

4. L'AIFA e la Regione possono concordare, in forma scritta, eventuali variazioni delle attività progettuali laddove ciò risulti necessario per l'ottimale conseguimento degli obiettivi prefissati.

5. Eventuali richieste di rimodulazione del dettaglio dei costi relativi a uno o più progetti regionali potranno essere accolte dall'AIFA solo a fronte dell'esito positivo della valutazione di apposita richiesta - formalmente motivata e documentata – presentata da parte della Regione attraverso il modello di rimodulazione del budget (allegato n. 5).

Art. 3

Finanziamento, criteri e modalità di erogazione dei fondi

1. I progetti regionali di cui al precedente articolo 2 sono finanziati mediante la quota del 20% del fondo residuo disponibile per gli anni 2015, 2016 e 2017, di cui al punto 7.3 dell'allegato A) all'Accordo Stato-Regioni del 6 giugno 2019, così come quantificata nelle tabelle di ripartizione pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA in data 19 maggio 2020.

2. Il suddetto finanziamento è erogato dall'AIFA secondo le seguenti modalità:

- a) un primo acconto pari al 40% del finanziamento previsto per tutti i progetti regionali di cui al precedente articolo 2, comma 2, all'atto della stipula della presente convenzione e comunque non oltre 30 (trenta) giorni dalla data di efficacia della stessa ai sensi dell'articolo 7.
- b) una quota pari al 50% del finanziamento previsto per ogni singolo progetto regionale, all'esito positivo delle verifiche effettuate dall'AIFA sulle relative rendicontazioni tecnico-scientifiche (modello A – allegato n. 6) e rendicontazioni economiche (modello B – allegato n. 7) intermedie. Tale documentazione dovrà essere inviata a metà della durata del progetto. La data di scadenza per la trasmissione dei suddetti modelli è calcolata a partire dalla data di avvio effettivo del progetto così come comunicato ad AIFA ai sensi dell'articolo 4, comma 2. La documentazione pervenuta viene valutata dall'AIFA entro 90 (novanta) giorni dalla data di ricezione, fatti salvi i tempi necessari per acquisire, ove richiesta, la documentazione integrativa. All'esito positivo della verifica, l'AIFA eroga la quota spettante entro i successivi 30 (trenta) giorni.
- c) una quota a saldo pari al 10% del finanziamento previsto per ogni singolo progetto regionale, nel limite di quanto effettivamente speso e rendicontato dalla Regione, all'esito positivo delle verifiche effettuate dall'AIFA sulle relative rendicontazioni tecnico-scientifiche (modello A) e rendicontazioni economiche (modello B) finali. Tale documentazione dovrà essere inviata a conclusione del progetto. La data di scadenza per la trasmissione dei suddetti modelli è calcolata a partire dalla data di avvio effettivo del progetto così come comunicato ad AIFA ai sensi dell'articolo 4, comma 2. La documentazione pervenuta viene valutata

dall'AIFA entro 90 (novanta) giorni dalla data di ricezione, fatti salvi i tempi necessari per acquisire, ove richiesta, la documentazione integrativa. All'esito positivo della verifica, l'AIFA eroga la quota spettante entro i successivi 30 (trenta) giorni.

3. L'importo pari ad € 2.816,00 (duemilaottocentosedici,00), corrispondente alla differenza tra l'ammontare dell'intera quota del 20% (pari ad € 370.666,00 (trecentosettantamilaseicentosesantasei,00) e il finanziamento complessivo previsto per i progetti regionali (pari ad € 367.850,00 (trecentosessantasettemilaottocentocinquanta,00) individuati dal precedente articolo 2, comma 2, confluisce nel fondo di farmacovigilanza di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449.

Art. 4

Obblighi della Regione

1. La Regione, entro e non oltre 180 (centottanta) giorni dalla data di accredito delle quote di cui all'articolo 3, comma 2, si impegna a perfezionare i trasferimenti dei finanziamenti a tutte le unità operative designate secondo le proprie disposizioni e a garantire l'avvio delle attività in tutte le predette unità operative. La Regione è tenuta a comunicare tempestivamente all'AIFA, e comunque non oltre 15 (quindici) giorni, sia la data del trasferimento del finanziamento che quella di avvio delle attività progettuali.
2. La Regione si impegna nel coordinamento dei Responsabili Scientifici che la stessa ha individuato per la realizzazione dei progetti regionali finanziati dall'AIFA di cui all'articolo 2, comma 2.
3. La Regione provvede a trasmettere all'AIFA, per ciascun progetto regionale, le rendicontazioni (tecnico-scientifico ed economiche) sia intermedie che finali entro e non oltre il termine di 60 (sessanta) giorni dalle rispettive date di metà e di fine progetto, utilizzando gli appositi modelli di rilevazione dati (modello A e modello B). Tali date sono calcolate a partire dalla data di avvio effettivo del progetto di cui all'art. 4, comma 2.
4. La Regione garantisce, inoltre, che le predette attività vengano condotte in ottemperanza alla normativa vigente in materia di studi osservazionali e di gestione delle reazioni avverse. Nel caso di affidamento dei progetti a soggetti esterni alla Regione, dotati di autonomia sotto il profilo amministrativo e gestionale, la Regione stessa è tenuta a prevedere, nello specifico atto di affidamento, l'impegno formale da parte dell'ente affidatario a svolgere le attività in ottemperanza

alla normativa vigente, in particolare in materia di studi osservazionali e di gestione delle reazioni avverse.

5. La Regione si impegna a dare tempestiva comunicazione all'AIFA degli impedimenti sopravvenuti tali da precludere l'avvio o determinare un ritardo nell'esecuzione dei progetti regionali oggetto della presente convenzione.

6. A conclusione dei progetti regionali, la Regione si impegna alla restituzione delle somme non computate nelle rendicontazioni di cui all'articolo 3 ovvero delle quote non impegnate per le finalità che ne hanno giustificato l'erogazione. Tali somme confluiscono nel fondo di farmacovigilanza di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449.

7. L'eventuale proroga delle scadenze previste dal presente articolo potrà essere concessa dall'AIFA solo all'esito positivo della valutazione di apposita richiesta - formalmente motivata e documentata – presentata dalla Regione.

Art. 5

Referenti e monitoraggio delle attività

1. L'AIFA individua quale referente incaricato del monitoraggio delle attività tecnico-scientifiche oggetto della presente convenzione il dirigente *pro tempore* dell'Area Vigilanza Post-Marketing e quale referente incaricato dell'erogazione del finanziamento e delle verifiche amministrativo-contabili relative alle spese effettivamente sostenute per la realizzazione dei progetti regionali di cui all'articolo 2, comma 2, il dirigente *pro tempore* dell'Ufficio Contabilità e Bilancio.

2. La Regione, per le attività oggetto della presente convenzione, individua quale referente scientifico il Prof. Armando Genazzani (e-mail: armando.genazzani@uniupo.it) e quale referente amministrativo-contabile la dott.sa Silvia Pannocchia (e-mail: silvia.pannocchia@mail.regione.piemonte.it). Tali figure garantiscono il collegamento operativo tra la Regione medesima e l'AIFA in relazione all'espletamento delle predette attività.

3. La verifica dello stato di avanzamento dei progetti regionali da parte dell'AIFA è realizzata tramite la valutazione delle rendicontazioni intermedie e finali predisposte utilizzando le apposite schede di rilevazione dati (modelli A e B), trasmesse dalla Regione secondo le modalità individuate dall'articolo 4, comma 4, della presente convenzione. Ulteriori attività di monitoraggio dei progetti regionali possono essere realizzate attraverso visite in situ presso le unità operative beneficiarie dei fondi di farmacovigilanza.

Art. 6
Destinazione del finanziamento

1. La Regione è tenuta a destinare a titolo esclusivo il finanziamento di cui all'articolo 3 alla realizzazione dei progetti regionali oggetto della presente convenzione. Il suddetto finanziamento non può superare le quote indicate nel predetto articolo 3 e riportate negli allegati tecnici e nei modelli di budget economico.
2. Eventuali esuberi di spesa derivanti dalla realizzazione dei progetti in questione saranno sostenuti esclusivamente con le risorse proprie della Regione.

Art. 7
Efficacia e durata

1. La presente convenzione ha efficacia a partire dalla data della sottoscrizione da parte dell'AIFA.
2. La durata della presente convenzione è pari a n. 5 (cinque) anni e non è tacitamente rinnovabile.
3. La validità della presente convenzione è prorogabile, anche limitatamente a singoli progetti, con adeguata motivazione da parte della Regione, fino al completamento dei progetti regionali oggetto della stessa.

Art. 8
Impossibilità sopravvenuta

1. Nel caso di impossibilità sopravvenuta, totale o parziale, che non sia imputabile alla Regione di realizzare uno o più progetti regionali entro i termini stabiliti dalla presente convenzione (5 anni), la Regione è tenuta alla restituzione della quota pari al finanziamento dei progetti regionali non effettivamente realizzati, salvo il caso in cui abbia già utilizzato parte del finanziamento ricevuto. In tale ultimo caso, l'AIFA potrà richiederne la restituzione laddove la verifica condotta dalla stessa sulle rendicontazioni trasmesse dalla Regione abbia esito negativo
2. Le eventuali somme restituite dalla Regione confluiscono nella quota del fondo di farmacovigilanza, di cui al punto 7.5 dell'Accordo, gestita da AIFA.

Art. 9
Inadempimento

1. Nel caso in cui l'AIFA rilevi una condizione di inadempienza da parte della Regione alle previsioni contenute nell'articolo 4 della presente convenzione, ovvero nel caso di non osservanza delle prescrizioni e delle scadenze ivi previste a carico di tutti i progetti oggetto della presente

convenzione o di mancata realizzazione totale o parziale degli stessi o degli obiettivi in essi dichiarati, provvederà, ai sensi dell'art. 1454 del codice civile, a trasmettere a mezzo PEC una diffida ad adempiere entro 90 (novanta) giorni. Qualora l'inadempimento si protragga oltre il termine previsto, l'AIFA attiverà una procedura di risoluzione, ai sensi dell'art. 1453 del codice civile, ed avrà facoltà di revocare il finanziamento e di richiedere la restituzione delle relative somme erogate.

2. Nel caso in cui l'inadempienza di cui al comma precedente non riguardi la totalità dei progetti oggetto della presente convenzione, ma venga rilevata a carico di uno o più progetti, l'AIFA provvederà, ai sensi dell'art. 1454 del codice civile, a trasmettere a mezzo PEC una diffida ad adempiere entro 90 (novanta) giorni. Qualora l'inadempimento si protragga oltre il termine previsto, l'AIFA attiverà una procedura di risoluzione parziale, ai sensi dell'art. 1458 del codice civile, ed avrà facoltà di revocare il finanziamento relativo al progetto per cui è stata rilevata l'inadempienza e di richiedere la restituzione delle relative somme erogate.

3. Le eventuali somme restituite dalla Regione confluiscono nella quota del fondo di farmacovigilanza, di cui al punto 7.5 dell'Accordo, gestita da AIFA.

Art. 10 **Utilizzabilità dei dati raccolti**

1. La Regione garantisce all'AIFA, per i soli fini istituzionali, il diritto all'utilizzazione, diffusione e pubblicazione dei risultati conseguiti e dei dati raccolti nell'ambito delle attività dei progetti regionali finanziati.

2. Nel caso di effettivo esercizio del diritto di utilizzo, l'AIFA provvede a darne comunicazione alla Regione e a citare il nominativo del Responsabile tecnico-scientifico del progetto (individuato negli allegati tecnici).

3. La Regione può procedere alla divulgazione e pubblicazione scientifica dei risultati delle attività finanziate solo dopo averli resi disponibili all'AIFA.

4. La Regione garantisce che tutte le pubblicazioni riguardanti le attività finanziate ed i risultati conseguiti dai Responsabili tecnico-scientifici dei progetti dalla stessa individuati facciano menzione, tra i riconoscimenti, del finanziamento ricevuto da parte dell'AIFA.

5. Nel rispetto della vigente normativa in materia di protezione dei dati e della procedura operativa AIFA relativa alla pubblicazione dei dati provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, la Regione può utilizzare per finalità istituzionali i dati a propria disposizione in virtù delle attività oggetto della presente convenzione.

Art. 11
Trattamento dei dati personali

1. Le Parti garantiscono che, nell'ambito delle attività oggetto della presente convenzione, il trattamento dei dati personali è gestito nel rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 e s.m.i. (*"Codice Privacy"*) e al Regolamento (UE) 2016/679, previa predisposizione delle misure di sicurezza ivi previste.
2. Le Parti garantiscono che le operazioni di trattamento dati, sia su supporti cartacei che attraverso modalità automatizzate, siano svolte da personale appositamente designato come 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'articolo 7 del D.Lgs. n. 196/2003 e s.m.i..
3. Con riferimento ai progetti per i quali la Regione prevede l'affidamento ad altro ente del servizio sanitario, la Regione medesima provvede, con lo specifico atto di affidamento, a che l'ente affidatario si impegni al trattamento dei dati personali nel pieno rispetto delle disposizioni e degli obblighi vigenti in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs n. 196/2003 e s.m.i. (Codice Privacy), nonché del Regolamento (UE) 2016/679, per le finalità esclusivamente connesse all'attuazione dei progetti affidati.

Art. 12
Riservatezza e codice di condotta

1. Le Parti si impegnano a non divulgare dati e informazioni aventi carattere di riservatezza raccolti durante l'attività oggetto della presente convenzione per scopi diversi da quelli necessari alla realizzazione delle predette attività.
2. Le Parti si impegnano reciprocamente a far osservare ai propri collaboratori gli obblighi di condotta previsti dal DPR 16 aprile 2013, n. 62, *"Regolamento recante codice di comportamento dei dipendenti pubblici, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 4 giugno 2013, n. 129"*, nonché i codici di comportamento adottati dalle singole amministrazioni, in attuazione degli articoli 54, comma 5, D.lgs. 165/2001 e 1, comma 44, L. 190/2012.

Art. 13
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 stesse, sarà competente in via esclusiva il Foro di Roma.

Art. 14
Registrazione

1. La presente convenzione è soggetta a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'articolo 1 della Tariffa parte II del DPR 131/1986.
2. La relativa imposta di bollo è a carico della Regione e sarà assolta in modalità telematica in base a quanto stabilito dal D.M. 17/06/2014.

La presente convenzione è sottoscritta dalle parti tramite firma digitale, è costituita da un'epigrafe, una premessa, n. 14 (quattordici) articoli, n. 7 (sette) allegati e consta complessivamente di 13 (tredici) pagine.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per l'Agenzia Italiana del Farmaco

Il Direttore Generale

Nicola Magrini

Per la Regione Piemonte

Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica
integrativa e Protesica,

Laura Poggi

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 1341 cod. civ., la dott.ssa Laura Poggi Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica integrativa e Protesica, dichiara di accettare tutte le condizioni e i patti contenuti nella presente convenzione e di aver particolarmente considerato quanto stabilito e convenuto con essa. In particolare, dichiara di approvare specificatamente le clausole e le condizioni di seguito elencate:

- Art. 3: Finanziamento, criteri e modalità di erogazione dei fondi;
- Art. 4: Obblighi della Regione;
- Art. 5: Referenti e monitoraggio delle attività;
- Art.6: Destinazione del finanziamento;
- Art. 8: Impossibilità sopravvenuta
- Art. 9: Inadempimento;
- Art. 10: Utilizzabilità dei dati raccolti;
- Art. 11: Trattamento dei dati personali;
- Art. 12: Riservatezza e codice di condotta;

Art. 13: Foro competente;

Art. 14: Registrazione.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per la Regione Piemonte

Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica integrativa e Protesica

Dott.ssa Laura Poggi

Allegati:

1. *Modulo C1 - allegato tecnico del progetto regionale "Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte";*
2. *Modello C2 – modello budget economico progetto regionale "Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte";*
3. *Modulo C1 - allegato tecnico del progetto regionale "La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte"*
4. *Modello C2 – modello budget economico progetto regionale "La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte"*
5. *Modello di rimodulazione del budget;*
6. *Modello A – rendicontazione tecnico-scientifica;*
7. *Modello B – rendicontazione economica.*

Allegato C1

REGIONE: **Piemonte**

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO	
Nome e Cognome	Armando Genazzani
Struttura di appartenenza	Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale
Indirizzo	Largo Donegani 2 - 28100 Novara (NO)
Telefono	0321375827
E-mail	armando.genazzani@uniupo.it
PEC	dsf@pec.uniupo.it

TITOLO DEL PROGETTO	Analisi dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano residente nella Regione Piemonte
DURATA DEL PROGETTO	36 mesi

ABSTRACT DEL PROGETTO
<p>La politerapia, o polifarmacoterapia, è un fenomeno in crescita nella popolazione anziana e costituisce la naturale conseguenza di un aumento della longevità. Se da un lato si dimostra chiaramente essere un approccio utile e indispensabile per il trattamento di patologie o sintomi frequenti negli anziani, dall'altra è riconosciuto essere un fattore di rischio per lo sviluppo negli stessi di reazioni avverse, di interazioni farmacologiche e per l'esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati.</p> <p>Il presente progetto di ricerca, tramite l'attuazione di un approccio farmacoepidemiologico associato alla costituzione di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale, è mirato ad analizzare in profondità il fenomeno della polifarmacoterapia negli anziani residenti nella Regione Piemonte e a fornire degli strumenti appropriati per migliorare l'appropriatezza prescrittiva sul territorio regionale.</p>

POPOLAZIONE IN STUDIO
<input type="checkbox"/> Bambini <input checked="" type="checkbox"/> Anziani <input type="checkbox"/> Pazienti istituzionalizzati <input type="checkbox"/> Donne in gravidanza/Allattamento <input type="checkbox"/> Altro (specificare _____) <input type="checkbox"/> Non applicabile

INTRODUZIONE/BACKGROUND

Background

La crescita esponenziale del numero dei trattamenti farmacologici disponibili per le cure primarie e specialistiche nei soggetti anziani ha portato ad un aumento del numero di farmaci simultaneamente prescrivibili a ciascun individuo. A tale proposito, nel 2014, il Gruppo di Lavoro Geriatrico dell'Agencia Italiana del Farmaco ha stimato che fossero circa 1,4 milioni di italiani, al di sopra dei 65 anni di età, ad assumere più di 10 farmaci nel 2011 (1). In maniera analoga, dal Rapporto Osmed 2019 si evince come ancora oggi, in Italia, circa due soggetti anziani su tre abbiano ricevuto prescrizioni di almeno 5 diverse sostanze nel corso dell'anno in studio e che, tra questi, circa il 30% abbia assunto almeno 10 principi attivi differenti (2).

La polifarmacoterapia, definibile operativamente come l'assunzione cronica di almeno 5 principi attivi, è di per sé un tracciante di comorbidità e costituisce la naturale conseguenza di un aumento della longevità. Se da una parte, chiaramente, tale approccio terapeutico risulta in un miglioramento della qualità (e della durata) di vita di tali pazienti, dall'altra è altrettanto noto che possa potenzialmente sfociare in problemi di inappropriata prescrizione, aventi esiti opposti rispetto a quelli desiderati, tra cui una maggiore insorgenza di reazioni avverse, un aumentato rischio di ospedalizzazione o, addirittura, di *exitus*.

La definizione di inappropriata prescrizione comprende molteplici aspetti (3), tra cui:

1. l'impiego non adeguato del farmaco, in termini di durata, dosaggio o frequenza di assunzione (in eccesso o in difetto);
2. l'uso contemporaneo di più farmaci che possono interagire fra loro (interazione farmaco-farmaco): a tale proposito, in uno studio pilota è stato stimato che un paziente in trattamento con 5 farmaci abbia il 50% di rischio di sperimentare interazioni tra farmaci, e che tale rischio salga al 95% quando i farmaci assunti simultaneamente siano 8 (4);
3. l'uso contemporaneo di più farmaci che possono interferire con le patologie di cui il paziente è affetto (interazione farmaco-malattia); in altre parole, un trattamento ottimale di una morbilità potrebbe non essere appropriato in un paziente con altre comorbidità. In tale contesto emerge un lavoro pubblicato sul British Medical Journal in cui, sulla base delle raccomandazioni di 12 diverse linee guida NICE, sono state simulate le possibili interazioni farmaco-malattia in pazienti anziani affetti da diverse comorbidità. I risultati di tale lavoro suggeriscono che, se le linee guida fossero seguite, si verificherebbero una serie di interazioni farmaco-malattia e farmaco-farmaco potenzialmente gravi nei soggetti affetti da malattia renale cronica (5). Alla luce di ciò, la riconciliazione delle linee guida seguita da de-intensificazione dei trattamenti sono raccomandate da molti esperti (6);
4. la prescrizione contemporanea di due principi attivi della stessa classe terapeutica per trattare una determinata patologia o diverse patologie (prescrizioni duplicate);

5. la somministrazione di farmaci per il trattamento di reazioni avverse ad altri trattamenti che, erroneamente, vengono diagnosticate come manifestazioni cliniche di una nuova patologia (“effetto cascata” delle prescrizioni).

Alla luce di quanto detto e delle limitate esperienze italiane in tale ambito, è intuitiva la rilevanza dell’analizzare in profondità il fenomeno della polifarmacoterapia, e questo al fine di poter sviluppare un piano di azione che preveda di migliorare l’appropriatezza nella prescrizione di farmaci nei pazienti anziani residenti nella Regione Piemonte.

Report sulle segnalazioni di sospetta reazione avversa presenti in RNF e riferibili a interazioni farmacologiche in pazienti anziani nella regione Piemonte

Nella regione Piemonte, sono 291 le segnalazioni di sospetta reazione avversa presenti in RNF e riferibili a interazioni farmacologiche in pazienti anziani in trattamento concomitante con almeno due farmaci (ricerca effettuata in data 29-10-2021). Tali segnalazioni sono state inserite in rete a partire dal 2012 e si riferiscono a soggetti anziani (57% donne) di età compresa tra i 65 e i 97 anni. Delle 291 segnalazioni, la maggior parte (58%) è stata classificata come segnalazione spontanea effettuata da medici (62%), farmacisti (34%) o altro operatore sanitario (4%). La rimanente percentuale è stata, invece, categorizzata come derivante da studi non interventistici (42%) o da studi da usi individuali (uso compassionevole, *named patient basis*) (<1%). Oltre il 72% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa riportava reazioni avverse gravi, di cui più della metà risultanti in ospedalizzazione o prolungamento della stessa (57%), seguita da altra condizione clinicamente rilevante (10%), pericolo di vita (4%) o decesso (1.4%). Di queste 291 segnalazioni, 229 (79%) evidenziavano l’esposizione dei pazienti ad almeno 5 farmaci concomitanti, condizione ricalcante la definizione di politerapia da noi adottata nello studio e la cui dimensione (circa due soggetti anziani su tre) riflette il dato Osmed sulla diffusione del “problema politerapia” nella popolazione anziana italiana (2).

Un aspetto interessante da evidenziare è l’andamento nel tempo del numero delle segnalazioni inserite in RNF per la regione Piemonte e riferibili a interazioni farmacologiche negli anziani. Come si osserva in **Fig. 1**, seppur limitato in termini quantitativi, fino al 2017 si è evinto un trend in crescita del numero di segnalazioni pervenute nella RNF per la regione Piemonte riferibili a interazioni farmacologiche negli anziani ($N_{\text{segnalazioni}}$ nel 2017: 61). Dopo tale anno, è evidente un decremento sostanziale del numero di segnalazioni fatte in tale contesto che ha raggiunto il suo picco minimo nel 2020 (probabilmente in quanto anno di inizio dell’emergenza da COVID-19; $N_{\text{segnalazioni}}$: 8), seguito poi da un debole incremento dello stesso nei primi 9 mesi del 2021 ($N_{\text{segnalazioni}}$: 17). Oltre a una sensibilizzazione degli operatori sanitari riguardo al problema dell’inappropriatezza prescrittiva nei pazienti anziani in politerapia, è plausibile che si renda necessaria anche una sensibilizzazione degli stessi all’importanza della segnalazione spontanea delle reazioni avverse da interazioni farmacologiche in pazienti anziani politrattati.

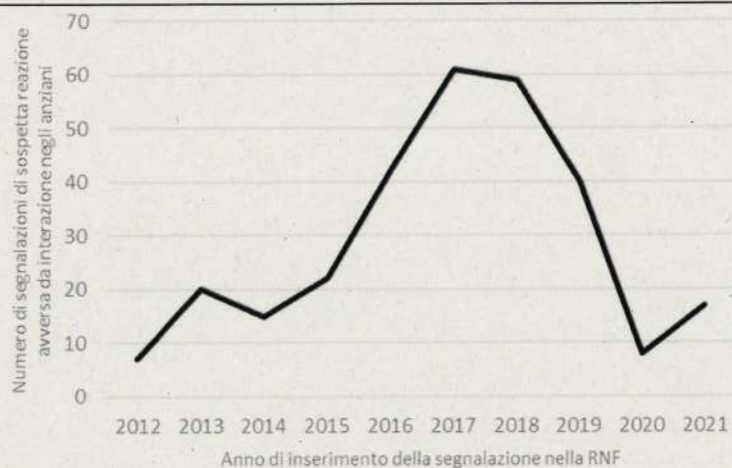


Fig. 1. Andamento nel tempo del numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa presenti in RNF e riferibili a interazioni farmacologiche in pazienti anziani nella regione Piemonte.

Ipotesi

L'ipotesi di partenza è che nella Regione Piemonte una proporzione di pazienti di età anziana in polifarmacoterapia sia a rischio di avere prescrizioni inappropriate di farmaci. Alla luce di ciò, riteniamo che sia mandatorio un piano di azione che preveda di migliorare l'appropriatezza nella prescrizione di farmaci nei pazienti anziani. Le misure da attuare devono essere determinate sulla base di un processo guidato dai dati, dal medico prescrittore e dal paziente. Un punto di partenza dello sviluppo dello stesso non può che cominciare, quindi, con la descrizione dello stato attuale della popolazione di interesse. Per tale ragione, il primo obiettivo di questo progetto si propone di valutare l'appropriatezza terapeutica nella popolazione anziana della regione Piemonte nel periodo 01/01/2012 – 31/12/2019, tramite l'analisi di dati amministrativi. Questo è un approccio fattibile alla luce della recente implementazione per la Regione Piemonte di tutti gli strumenti necessari per condurre questo tipo di valutazione, inclusa la possibilità di linkare i dati relativi ai farmaci prescritti con quelli inerenti agli esiti di salute, come, ad esempio, le schede di ricovero ospedaliero.

Nell'ottica di voler comprendere in profondità il fenomeno dell'appropriatezza prescrittiva negli anziani in politerapia, l'analisi dello stesso non può fermarsi a una fotografia del problema nel territorio. È per tale ragione che, come secondo obiettivo di studio, ci si pone quello di costituire un Gruppo di Lavoro multidisciplinare su base regionale capace di evidenziare i segnali clinicamente più rilevanti emersi dall'analisi descrittiva. Principale argomento di discussione e di lavoro dello stesso sarà rappresentato dalla comprensione di quali siano le problematiche più frequentemente riscontrate, quali tra queste siano quelle realmente evitabili e quale sia la modalità di intervento da adottare per risolverle. L'eterogeneità delle competenze dei membri di questo Gruppo di Lavoro (medici di medicina generale, cardiologi, nefrologi, diabetologi, neurologi, geriatri, farmacisti) sarà la chiave di volta nel processo di guida della riconciliazione tra le indicazioni riportate dalle diverse linee guida disponibili con le terapie prescrivibili nella popolazione anziana. Obiettivo ultimo del progetto sarà, quindi, quello di capitalizzare del lavoro

svolto dal Gruppo multidisciplinare per guidare la formazione dei professionisti della salute a livello regionale e sensibilizzarli ulteriormente circa l'appropriatezza prescrittiva nell'anziano in politerapia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo/i primario/i	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descrizione della polifarmacoterapia e dei suoi esiti nella Regione Piemonte; 2. istituzione di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale finalizzato a guidare la riconciliazione tra le indicazioni riportate dalle diverse linee guida disponibili con le terapie prescrittibili nella popolazione di anziani; 3. formazione dei professionisti della salute a livello regionale con l'obiettivo di un'ulteriore sensibilizzazione degli stessi circa il rischio di inappropriatezza prescrittiva nell'anziano in politerapia
Obiettivo/i secondario/i	--

MATERIALI E METODI

Il presente progetto di farmacovigilanza attiva si articola in diverse fasi distinte, il cui succedersi temporale e la durata stimata sono riassunti in Fig. 2.

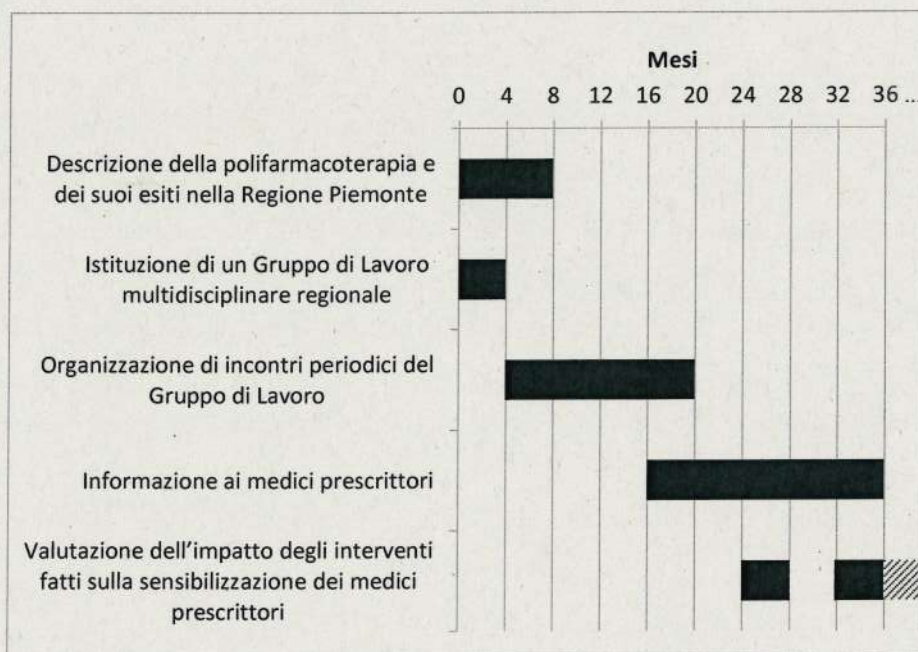


Fig. 2. Diagramma di Gantt.

A seguire, si riporta la descrizione della metodologia sottesa al raggiungimento dei 3 obiettivi primari dello studio.

Obiettivo 1

Disegno dello studio

Verrà condotto uno studio osservazionale retrospettivo, utilizzando fonti di dati amministrativi correnti della Regione Piemonte. Le fonti informative che verranno analizzate sono amministrate all'interno del SISR – Sistema Informativo Sanitario Regionale. I dati, privi di informazioni di tipo identificativo, verranno analizzati in forma anonimizzata da parte di operatori autorizzati al loro trattamento e analisi. Lo studio non prevede alcun coinvolgimento diretto dei pazienti e non è necessaria la presenza del consenso informato nell'utilizzo di dati anonimizzati retrospettivamente raccolti. Il trattamento dei dati necessari a produrre le elaborazioni previste da questo protocollo risponde alle vigenti norme sulla privacy. Tutti i risultati dell'analisi comprenderanno solo ed esclusivamente dati aggregati in nessun modo attribuibili, né in modo diretto né in modo indiretto, al singolo assistibile.

Criteri di inclusione ed esclusione

La popolazione bersaglio è costituita dai residenti della Regione Piemonte registrati nell'anagrafe degli assistibili dal Servizio Sanitario Regionale. Saranno inclusi gli assistiti:

- residenti nella Regione Piemonte nel periodo 01/01/2012-31/12/2019;
- di entrambi i generi;
- di età ≥ 65 anni.

Metodologia

Per lo sviluppo di questo progetto sarà utilizzato il Regional Health Data Warehouse della Regione Piemonte. La piattaforma CLONE consentirà il *crosslinking* tra i diversi flussi di dati amministrativi, tra cui:

- Anagrafe Assistibili (AA), da cui saranno derivate le caratteristiche demografiche dei pazienti oggetto dello studio (genere, data di nascita, data di decesso, comune di nascita, residenza);
- Assistenza Farmaceutico Territoriale (AFT) e Farmaci ad Erogazione Diretta (FED), da cui saranno derivati i trattamenti farmacologici erogati ai soggetti oggetto dello studio in regime di rimborso da parte del SSN;
- Schede di Dimissione Ospedaliere (SDO): si tratta dell'archivio contenente le informazioni standardizzate che descrivono i ricoveri effettuati dei pazienti oggetto dello studio;
- Prestazioni Sanitarie Residenziali (FAR): contiene le informazioni sulle prestazioni sanitarie erogate ai pazienti ospiti delle strutture sanitarie residenziali.

Ognuno degli archivi disponibili è caratterizzato da una chiave identificativa dell'assistito fruitore del Servizio opportunamente criptata dalla Regione con un algoritmo che garantisce l'univocità della conversione dal codice originale a quello disponibile. Ciò rende possibile, attraverso il *record linkage* tra gli archivi, ricostruire la storia clinica di ogni individuo appartenente alla popolazione bersaglio offrendo nello stesso tempo garanzie nel rispetto della *privacy* di ogni cittadino.

Nello studio, verrà utilizzato un set di indicatori di potenziale inappropriata prescrizione in maniera indipendente tra loro. Le liste saranno incrociate con i database della farmaceutica relativamente alle prescrizioni dispensate nel periodo 01/01/2012-31/12/2019. La positività ad almeno un indicatore nell'anno di interesse identificherà il paziente come esposto ad un farmaco potenzialmente inappropriato (PIM) per quello specifico set di indicatori.

Nello specifico, gli indicatori analizzati saranno:

- 1) Criteri Beers/STOPP/EU(7)-PIM: La presenza di PIM sarà valutata utilizzando una lista di farmaci considerati inappropriati negli anziani, ottenuta dall'armonizzazione dei criteri aggiornati di Beers 2019 (7), dei criteri STOPP/START versione 2 (8) e della EU(7)-PIM list 2015 (9); la lista è stata adattata al prontuario terapeutico italiano, selezionando solo i farmaci in fascia A, gli unici ad essere disponibili nei database della farmaceutica.
- 2) Criteri AIFA: la presenza di PIM sarà valutata utilizzando una serie di indicatori sviluppati dal Geriatric Working Group dell'AIFA (10).
- 3) Potenziali interazioni tra farmaci: la prevalenza di pazienti che assumono contemporaneamente farmaci a rischio di interazioni clinicamente rilevanti verrà valutata utilizzando la lista proposta da Raschi e colleghi (11).

Per ogni indicatore, verrà stimata la prevalenza annuale di pazienti a potenziale rischio di inappropriata prescrizione. Le analisi verranno stratificate per le seguenti covariate:

- genere;
- età (classi quinquennali);
- presenza di politerapia (almeno 5 farmaci nel corso dell'anno) e iperpoliterapia (almeno 10 farmaci nel corso dell'anno);
- numero di ospedalizzazioni nei 2 anni precedenti l'anno di osservazione;
- indice di comorbidità di Charlson;
- ricovero in RSA.

Sarà inoltre valutata la prevalenza dei singoli farmaci/criteri elencati nelle diverse liste, al fine di individuare le problematiche più ricorrenti (nella popolazione totale o in specifiche sottopopolazioni per sesso, età o comorbidità).

Obiettivo 2 e 3

L'istituzione di un Gruppo multidisciplinare di operatori sanitari a livello regionale (medici di medicina generale, cardiologi, nefrologi, diabetologi, neurologi, geriatri, farmacisti) risulterà nell'identificazione delle interazioni farmacologiche più rilevanti da un punto di vista clinico tra tutte quelle rilevate. Stabilirà, inoltre, degli indicatori di qualità delle prescrizioni negli anziani.

In linea con l'approccio dell'AIFA, questi indicatori saranno applicati a livello dei dati regionali per valutare l'entità delle prescrizioni inappropriate.

Infine, il Gruppo di Lavoro sarà fondamentale per:

- (i) progettare uno strumento finalizzato a ridurre il rischio di prescrizioni inappropriate di farmaci;
- (ii) progettare un efficace pacchetto di comunicazione.

Un farmacologo sarà presente nel Gruppo per informare dell'impatto delle raccomandazioni.

Sarà, quindi, in accordo e su indicazione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare che verrà ideata una strategia di informazione finalizzata a diffondere in maniera capillare al personale sanitario le evidenze emerse dal presente progetto regionale di farmacovigilanza. L'obiettivo sarà quello di potenziare ulteriormente gli interventi di sensibilizzazione degli operatori sanitari sul territorio circa il rischio di inappropriatezza prescrittiva nell'anziano politrattato. A tale proposito, si prevede inizialmente l'organizzazione di un evento a livello regionale per la formazione dei responsabili delle Strutture Complesse (S.C.) di Farmacia Ospedaliera e Farmacia Territoriale della regione Piemonte. In aggiunta a ciò, ci si propone di organizzare eventi specifici di disseminazione delle evidenze prodotte dal presente studio che siano rivolti a tutti gli operatori sanitari sul territorio (un evento per provincia). Ai fini di garantire una maggiore fruibilità e partecipazione degli operatori sanitari agli eventi, si prevede che gli stessi vengano tenuti in modalità "blended", ossia simultaneamente in presenza e online tramite *meet* interattivi.

Gestione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

Il presente progetto si configura come uno studio retrospettivo e non è previsto un flusso attivo di segnalazioni di sospetta reazione avversa. Tuttavia, in occasione degli eventi organizzati per la disseminazione dei dati e l'informazione rivolta agli operatori sanitari si ribadirà l'importanza della segnalazione spontanea come strumento di farmacovigilanza.

INDICATORI DI ESITO		
Obiettivo	Indicatori	Strumenti di valutazione
Descrizione della polifarmacoterapia nella Regione Piemonte	i) % dei pazienti anziani in politerapia (≥ 5 molecole; ≥ 10 molecole) e caratterizzazione degli stessi per genere, età, indice di comorbidità, numero di ospedalizzazioni; ii) descrizione del <i>pattern</i> di utilizzo di farmaci in tali pazienti (analisi stratificate per le caratteristiche demografiche e cliniche disponibili)	Analisi dei dati amministrativi
Descrizione dell'inappropriatezza prescrittiva in soggetti anziani in politerapia residenti nella Regione Piemonte	i) % dei pazienti anziani in politerapia con positività ad almeno un indicatore tra quelli indicati (Criteri Beers/STOPP/EU(7)-PIM, Criteri AIFA, interazioni tra farmaci secondo la lista proposta da Raschi e colleghi (11)); nello specifico, identificazione di ii) % di individui esposti a regimi/dosi/combinazioni	Analisi dei dati amministrativi

	inappropriate, prescrizioni duplicate e caratterizzazione degli stessi	
Istituzione di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare	Analisi critica della dimensione del fenomeno dell'inappropriatezza prescrittiva e proposta di interventi di riconciliazione tra le indicazioni riportate dalle diverse linee guida disponibili con le terapie prescrittibili nella popolazione anziana	Organizzazione di <i>meeting</i> su base semestrale e contestuale stesura di report sulle attività svolte
Informazione ai medici prescrittori	Produzione di materiale informativo digitale destinato ai medici prescrittori sul territorio; organizzazione di eventi mirati alla disseminazione dei dati emersi dal presente progetto per un'ulteriore sensibilizzazione degli stessi circa il tema in oggetto	<i>Survey</i> di gradimento riguardo al materiale informativo digitale inviato e agli eventi formativi organizzati
Valutazione dell'impatto degli interventi fatti sulla sensibilizzazione dei medici prescrittori circa il rischio di inappropriatezza prescrittiva nell'anziano politrattato	Confronti sull'andamento delle prescrizioni nel periodo antecedente e successivo l'effettuazione degli interventi formativi nonché sulle segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite in RNF per la regione Piemonte e riferibili a interazioni farmacologiche in anziani politrattati.	Analisi dei dati amministrativi; analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite in RNF

ELENCO UNITA' OPERATIVE

Unità operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Ruolo e compiti nel progetto
1 (Centro di coordinamento)	Armando	Genazzani	Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale	Novara	Coordinamento; organizzazione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare
2	Francesco	Barone Adesi	Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale	Novara	Analisi dei dati amministrativi

RISULTATI ATTESI

Il presente progetto di ricerca prevede di:

- (i) presentare una fotografia del consumo di farmaci negli anziani residenti nella Regione Piemonte nel periodo in studio, ponendo l'accento sulla popolazione anziana in politerapia;
- (ii) stilare una lista di prescrizioni inappropriate riscontrate nella *real-life* sul territorio regionale, identificare i segnali più rilevanti da un punto di vista clinico e proporre soluzioni fattibili per l'evitamento, quando possibile, degli stessi;
- (iii) sensibilizzare ulteriormente i medici prescrittori al rischio dell'inappropriatezza prescrittiva, ponendo un focus sui principali segnali emersi dallo studio.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI RELATIVI ALLE VARIE SEZIONI

1. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, Pani L, Pecorelli S, Sancarlo D, Scuteri A, Trifirò G, Vitale C, Zuccaro SM, Bernabei R, Fini M; Geriatrics Working

- Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):430-7.
2. L'Uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Osmed 2019.
 3. Pasina L, Astuto S, Nobili A. La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers. *G Ital di Farm e Farm*. 2016;8(1):5-15.
 4. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-43.
 5. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949.
 6. Jansen J, Naganathan V, Carter SM, McLachlan AJ, Nickel B, Irwig L, Bonner C, Doust J, Colvin J, Heaney A, Turner R, McCaffery K. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *BMJ*. 2016;353:i2893.
 7. 2019 American Geriatrics Society Beers Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94
 8. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
 9. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
 10. Geriatric Working Group of AIFA. Disponibile all'indirizzo online:
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Sintesi_studio_working_group_geriatrico_23-07-2013_rev_pf.pdf
 11. Raschi E, Piccinni C, Signoretta V, Lionello L, Bonezzi S, Delfino M, Di Candia L, Di Castri L, Pieraccini F, Carati D, Poluzzi E, De Ponti F; Emilia-Romagna elderly poly-treated patients research group. Clinically important drug-drug interactions in poly-treated elderly outpatients: a campaign to improve appropriateness in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1411-20.

Allegato 1 CV del Responsabile Tecnico-Scientifico

Armando Genazzani

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2 - 28100 Novara (NO)
0321375827
armando.genazzani@uniupo.it

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Si laurea nel 1993 in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Catania. Dal 1994 al 1997 frequenta il Dipartimento di Farmacologia di Oxford in Inghilterra. Nel 1997 ottiene il D.Phil. in Farmacologia presso l'Università di Oxford (UK) e nel 2002 il Ph.D. by incorp. Cambr. all'Università di Cambridge (UK).

CARRIERA ACCADEMICA

Dal 2019: Direttore del Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, per il quadriennio accademico 2019/2020 - 2022/2023
Dal 2011: Professore ordinario in Farmacologia, Università del Piemonte Orientale
2002-2011: Professore associato in Farmacologia, Università del Piemonte Orientale
2000-2003: University Lecturer in Pharmacology and Clare Hall Fellow, Università di Cambridge e Clare Hall College di Cambridge
1998-2000: Cambridge Pharmacology Fellow e BBSRC Pharmacology Fellow, Università di Cambridge
1997-1998: EMBO Long-Term Fellow, ETH Zurigo, Università
1995-1997: Post-doctoral Researcher, Università di Oxford

INCARICHI SCIENTIFICI

Dal 2020: Membro del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali

Dal 2015: Membro del Comitato Tecnico-Scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Dal 2014: Membro del "Expert Advisory Panel on the international pharmacopoeia and pharmaceutical preparations" e in particolare della Commissione "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Dal 2013: Componente del Comitato Etico interaziendale dell'Ospedale Maggiore della Carità - quadrante NO, VC, BI, VCO

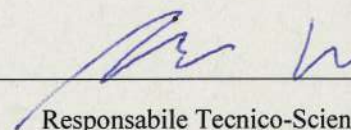
2013-2015: Membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

È autore di 207 pubblicazioni scientifiche indicizzate su Scopus. H index: 47

LE CINQUE PUBBLICAZIONI PIÙ SIGNIFICATIVE DELLA CARRIERA

1. Genazzani AA, Carafoli E, Guerini D. 1999. Calcineurin controls inositol 1,4,5-trisphosphate type 1 receptor expression in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:5797-5801.
2. Bak J, Billington RA, Timar G, Dutton AC, Genazzani AA. 2001. NAADP receptors are present and functional in the heart. *Current biology* 11:987-990.
3. Churchill GC, Okada Y, Thomas JM, Genazzani AA, Patel S, Galione A. 2002. NAADP mobilizes Ca²⁺ from reserve granules, lysosome-related organelles, in sea urchin eggs. *Cell* 111:703-708.
4. Billington RA, Genazzani AA, Travelli C, Condorelli F. 2008. NAD depletion by FK866 induces autophagy. *Autophagy* 4:385-387.
5. Stanic J, Carta M, Eberini I, Pelucchi S, Marcello E, Genazzani AA, Racca C, Mulle C, Di Luca M, Gardoni F. 2015. Rabphilin 3A retains NMDA receptors at synaptic sites through interaction with GluN2A/PSD-95 complex. *Nat Commun.* 6:10181.

Data presentazione: 4 novembre 2021



Responsabile Tecnico-Scientifico

Allegato C2

MODELLO DI BUDGET PER PROGETTI REGIONALI FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2015,2016 e 2017
(Accordo Stato – Regioni – Province Autonome del 6 giugno 2019)

REGIONE:

RESPONSABILE SCIENTIFICO:

TITOLO DEL PROGETTO:

1. Personale

Titolo di studio	Mansione	Tipologia di Contratto	Centro/Unità operativa - Istituzione	Durata (mesi)	%FTE	Retribuzione mensile (€)		Totale singola unità (€) = durata *FTE* retribuzione mensile (lordo+costi)
						Lordo ¹	Costi ²	
Dottorato o specializzazione	1 <input checked="" type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (Assegno)	1 <input checked="" type="checkbox"/> Centro Coordinatore 2 <input type="checkbox"/> Unità operativa (specificare):	36	50%	2072	483	46000

Dottorato o specializzazione	1 <input type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	1 <input checked="" type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input type="checkbox"/> Altro (Assegno)	1 <input type="checkbox"/> Centro Coordinatore 2 <input checked="" type="checkbox"/> Unità operativa (Unità di Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale)	30	15%	4600	1700	28350
Laurea	1 <input type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input checked="" type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input type="checkbox"/> Altro (Assegno)	1 <input type="checkbox"/> Centro Coordinatore 2 <input checked="" type="checkbox"/> Unità operativa (Unità di Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale)	30	100%	1400	0	42000
								Totale complessivo personale ³ (116350 €)

Replicare la sezione per ogni unità di personale prevista

1: Retribuzione del personale (importo lordo dipendente)

2: Costi relativi alla retribuzione a carico dell'istituzione a cui affersce il personale (totale degli oneri fissi)

3: riportare la somma delle singole unità di personale

2 Attrezzature

Specificare il costo delle principali categorie di attrezzature per l'intero progetto

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Hardware	--	--

2. Software	--	--
3. Materiale di Consumo	--	--
4. Altro (specificare nella descrizione)	--	--
Totale (0,00 €)		

3 Servizi

Specificare il costo delle principali categorie di servizi per l'intero progetto

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Abbonamenti a Riviste Scientifiche	--	--
2. Accesso a Banche dati	--	--
3. Altro (specificare nella descrizione)	--	--
Totale (0,00 €)		

4 Riunioni, Convegni e Workshop

Specificare il costo delle principali categorie di eventi (riportando nella descrizione se si richiede il finanziamento in qualità di partecipazione e/o organizzazione dell'evento stesso) per l'intero progetto

Evento	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Riunioni di Coordinamento		2000
2. Convegni/congressi scientifici (in Italia o all'Estero)		0
3. Corsi/Seminari/Workshop inerenti il progetto di FV in finanziamento		4000
4. Altro (riunioni dei Gruppi di Lavoro)		3000

	Totale (9000 €)
--	------------------------

5 Altro

Specificare altre categorie di costo non classificabili nelle voci precedenti

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
--	--	--
		Totale (0,00 €)

6 Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

Specificare, per ciascuna categoria, il costo totale stimato per ciascun anno di attività del progetto.

Categoria	Costi stimati per il 1 anno* (€)	Costi stimati per il 2 anno* (€)	Costi stimati per il 3 anno* (€)	Totale (€)
Personale	43473	43473	29404	116350
Attrezzature	0	0	0	0
Servizi	0	0	0	0
Riunioni, Convegni e Workshops	3000	3000	3000	9000
Totale (€)				125350

*Compilare per progetti di durata superiore a 1 anno

7 Distribuzione dei costi tra i Centri / Unità Operative partecipanti

	Costi totali (€)	%
Centro Coordinatore	55000	43,9
Trasferimenti ad Altri Centri / Unità operative partecipanti (aggiungere righe per ogni centro/ unità operativa partecipante beneficiaria di trasferimento di fondi)	70350	56,1
Totale (€)		100%

8 Autocertificazione (ai sensi del DPR n. 445 del 28/12/2000)

Ai sensi degli artt. 38, 46 e 47 del D.P.R. n. 445/2000 e consapevole dell'applicabilità delle sanzioni penali in caso di dichiarazioni false o mendaci ai sensi dell'art. 76 del citato decreto, il sottoscritto dichiara che l'importo richiesto nel presente budget sarà impiegato esclusivamente per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

Data 25.02.21 Firma del Responsabile scientifico del progetto 

Allegato C1

REGIONE: **Piemonte**

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO	
Nome e Cognome	Armando Genazzani
Struttura di appartenenza	Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale
Indirizzo	Largo Donegani 2 - 28100 Novara (NO)
Telefono	0321375827
E-mail	armando.genazzani@uniupo.it
PEC	dsf@pec.uniupo.it

TITOLO DEL PROGETTO	La tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti affette da tumore metastatico della mammella (studio BREASTART): uno studio multidisciplinare di farmacovigilanza attiva nella Regione Piemonte
DURATA DEL PROGETTO	36 mesi

ABSTRACT DEL PROGETTO
<p>Palbociclib, ribociclib e abemaciclib sono degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti CDK4/6, più comunemente noti come “inibitori delle cicline”. Si tratta di farmaci di recente introduzione nella pratica clinica che, quando somministrati in combinazione con la terapia ormonale, sono risultati essere efficaci nel migliorare significativamente la prognosi e la sopravvivenza di pazienti affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, HR-positivo e HER2-negativo. Nonostante tali molecole siano accumulate da un meccanismo d’azione molto simile, esse risultano differire profondamente tra loro in termini di tipologia, severità e frequenza delle reazioni avverse da esse indotte. In tale contesto è importante sottolineare che, ad oggi, poco si conosce nella <i>real-life</i> riguardo all’impatto della tossicità di questi farmaci sulla qualità di vita del paziente, sulla sua <i>compliance</i> nonché aderenza al trattamento.</p> <p>Alla luce di quanto detto, ci si propone di condurre uno studio clinico osservazionale, prospettico e multicentrico nella Regione Piemonte finalizzato a descrivere le tossicità nella pratica clinica indotte da inibitori delle cicline in oltre 250 pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico HR+/HER2- e sottoposte alla terapia ormonale tradizionale. Il focus dello studio sarà rappresentato dalla valutazione della qualità di vita, <i>compliance</i> e aderenza al trattamento con tali farmaci nel campione delle pazienti arruolate. Inoltre, si propone la conduzione di analisi di farmacocinetica, metabolomica e farmacogenetica, finalizzate a identificare potenziali fattori correlati alle tossicità da inibitori delle cicline e potenzialmente predittivi</p>

delle stesse. Se robuste, tali evidenze biologiche e genetiche potranno contribuire a guidare la decisione clinica dell'oncologo sul territorio della Regione Piemonte.

POPOLAZIONE IN STUDIO

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (donne affette da tumore metastatico della mammella HR+/HER2-)
- Non applicabile

INTRODUZIONE/BACKGROUND

I tumori della mammella sono ad oggi tra le neoplasie più frequentemente diagnosticate nelle donne di qualsiasi età (1). Nonostante negli ultimi decenni ci siano stati significativi miglioramenti nello *screening*, diagnosi e gestione clinica del carcinoma mammario in stadio precoce, circa il 12% delle pazienti manifesta progressione allo stadio metastatico (2).

Oltre il 70% dei tumori metastatici della mammella è rappresentato dal sottotipo positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-) (3). La prognosi per i pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- è variabile e la sopravvivenza mediana complessiva è stimata essere di circa 3 anni (4). Da un punto di vista terapeutico, la terapia ormonale è raccomandata come trattamento di prima scelta per tale sottotipo tumorale. Tuttavia, dalla pratica clinica emerge come un numero consistente di pazienti tenda a sviluppare resistenza a tali farmaci, con conseguente aumento del rischio di progressione della malattia e di prognosi sfavorevole (5).

A fronte della necessità di ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento ormonale, sono stati sviluppati gli inibitori delle cicline, *small molecules* orali che agiscono inibendo le chinasi ciclina-dipendenti CDK4/6, note per svolgere un ruolo chiave nella regolazione dei meccanismi di proliferazione tumorale. Nello specifico, infatti, il complesso formato da CDK4/6 e dalla ciclina D è noto catalizzare la reazione di fosforilazione della proteina Rb (proteina del retinoblastoma) a cui consegue il rilascio del fattore di trascrizione E2F, a sua volta risultante nel passaggio della cellula dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare (6, 7). Evidenze di letteratura suggeriscono come alterazioni del *pathway* ciclina D - CDK4/6 - Rb siano frequenti nelle cellule tumorali e come un' aumentata attività del complesso ciclina D- CDK4/6 sia riportata contribuire allo sviluppo di resistenza alla terapia endocrina (8). Alla luce di quanto detto, è stato ipotizzato l'utilizzo di inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6) nella terapia del carcinoma metastatico della mammella HR+/HER2-, e la loro efficacia nel ridurre il rischio di resistenza al trattamento e nel migliorare significativamente la prognosi delle pazienti è stata dimostrata da diversi studi clinici (9).

A partire dal 2017, AIFA ha approvato 3 inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6), il palbociclib, il ribociclib e l'abemaciclib, per il trattamento del tumore localmente avanzato o metastatico della mammella

HR+/HER2-, in associazione a inibitori dell'aromatasi o a fulvestrant. Nelle donne in pre- o perimenopausa la terapia ormonale deve essere associata ad un agonista LHRH (1).

Di particolare interesse clinico, al momento, è il profilo di tossicità di tali farmaci. Tali composti, infatti, nonostante abbiano meccanismi d'azione simili, differiscono sostanzialmente tra loro in termini di caratteristiche farmacocinetiche e di tossicità. Le tossicità ematologiche, e in particolare la neutropenia, sono state osservate in seguito alla somministrazione di tutti e 3 i composti, ma la frequenza delle stesse è risultata essere maggiore tra gli utilizzatori di palbociclib e ribociclib piuttosto che tra quelli esposti ad abemaciclib. Per quanto riguarda, invece, le tossicità non ematologiche, l'esposizione a ribociclib sembra risultare più frequentemente, rispetto agli altri, nello sviluppo di epatotossicità e prolungamento del tratto QT. O ancora, abemaciclib è risultato essere associato ad un aumentato rischio di diarrea e senso di spossatezza rispetto alle altre due molecole (7). Tali differenze in termini di tossicità concorrono ad orientare l'oncologo nella scelta del migliore inibitore delle cicline da somministrare ad un determinato paziente, e questo sulla base delle caratteristiche cliniche del soggetto e di un'attenta valutazione delle sue eventuali comorbidità. Tuttavia, nonostante non sia da sottovalutare il fatto che tale profilo di tossicità possa impattare sulla *compliance* del paziente, sulla sua aderenza al trattamento nonché sulla qualità di vita dello stesso, ad oggi, disponiamo di scarse evidenze a riguardo nella *real-life* (10). È da notare, oltretutto, che le evidenze dei tre farmaci sono differenti tra loro anche per quanto riguarda la sopravvivenza globale, e quindi il *trade-off* nella scelta del principio attivo non è neutro per quanto riguarda la possibile efficacia. Inoltre, è plausibile che le donne arruolate nei *trial* clinici siano meno pre-trattate farmacologicamente e più *fit*, motivo per il quale lo scenario *real-life* riveste particolare importanza.

Report sulle segnalazioni di sospetta reazione avversa presenti in RNF per la regione Piemonte e riferibili a palbociclib, ribociclib e abemaciclib

A livello dell'Area Economica Europea, l'Italia si colloca tra i primi 3 paesi con più segnalazioni spontanee di reazioni avverse per palbociclib (Francia: N=991; Germania: N=979; Italia: N=758), ribociclib (Germania: N=326; Italia: N=200; Regno Unito: N=154) e abemaciclib (Francia: N=380; Italia: N=225; Germania: N=143) (Eudravigilance, https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html, accesso avvenuto in data 29-10-2021). Tuttavia, dal 2017 (anno di approvazione del primo inibitore delle cicline) in regione Piemonte sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza solo 29 segnalazioni per palbociclib, 21 per ribociclib e 10 per abemaciclib come farmaci sospetti di aver indotto reazioni avverse (ricerca effettuata in data 29-10-2021). Tali segnalazioni hanno quindi contribuito, rispettivamente, per il 3.8%, 10.5% e 4.4% del totale delle segnalazioni spontanee inserite in RNF sull'intero territorio italiano. Nello specifico, di queste segnalazioni, più della metà sono riferibili a reazioni avverse gravi (% di reazioni avverse gravi: palbociclib: 72%, ribociclib: 57%, abemaciclib: 50%). Per palbociclib e ribociclib, oltre il 70% del totale delle segnalazioni spontanee riferisce l'insorgenza di tossicità ematologiche (rispettivamente, 72% e 71.4%) mentre per abemaciclib, una segnalazione su due riporta tossicità di tipo gastrointestinale. In termini assoluti, essendo così esiguo il numero di segnalazioni spontanee fino ad ora fatte sul territorio

regionale ed essendo noto dalla sperimentazione clinica l'eterogeneo profilo di tossicità per tali farmaci, è chiaro che molto sia ancora da fare per stimolare la segnalazione di ADR indotte da inibitori delle cicline da parte del personale sanitario operante sul territorio.

Obiettivi dello studio

Alla luce di quanto finora detto, si ritiene di forte rilevanza clinica condurre uno studio clinico prospettico multicentrico nella Regione Piemonte che preveda l'arruolamento di un cospicuo campione di pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- trattate con inibitori delle cicline. Su tale coorte verrà condotta un'analisi descrittiva delle tossicità indotte da tali farmaci ad ogni *follow-up*. Un focus specifico sarà posto sull'analisi della *compliance*, dell'aderenza al trattamento e della qualità di vita dei pazienti in seguito a somministrazione di inibitori delle cicline nella *real-life*. È importante notare che in nessuna delle tre registrazioni dei farmaci si nota un significativo miglioramento della qualità di vita, e quindi, ancora una volta, valutare in *real-life* l'impatto di queste terapie diventa fondamentale. In aggiunta a ciò, ci si propone di condurre analisi farmacocinetiche, di metabolomica e di farmacogenetica finalizzate all'indagine di potenziali fattori predittivi della tossicità da inibitori delle cicline nel campione in studio. Riteniamo che la multidisciplinarietà caratterizzante tale studio rappresenti il valore aggiunto del presente progetto in quanto i suoi esiti potrebbero potenzialmente contribuire a:

- i) un arricchimento delle evidenze emergenti dallo studio clinico, con la possibilità che eventuali fattori metabolomici, farmacocinetici e farmacogenetici associati alla tossicità da inibitori delle cicline possano contribuire in futuro a guidare la decisione clinica nel territorio;
- ii) valorizzare ulteriormente le attività di farmacovigilanza attiva svolte sul territorio della Regione Piemonte e sviluppare una rete di farmacovigilanza attiva in ambito oncologico che possa essere sfruttata anche per studi successivi.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo/i primario/i	<ul style="list-style-type: none">• Conduzione di uno studio osservazionale, prospettico e multicentrico nella Regione Piemonte, tramite cui tracciare una descrizione del profilo di tossicità indotta da inibitori delle cicline in pazienti con tumore della mammella HR+/HER2-; il focus sarà posto sulla valutazione della <i>compliance</i>, dell'aderenza al trattamento e della qualità di vita delle pazienti trattate con inibitori delle cicline.
Obiettivo/i secondario/i	<ul style="list-style-type: none">• Conduzione di analisi di farmacocinetica, metabolomica e farmacogenetica mirate all'identificazione di fattori biologici e genetici correlati all'insorgenza di tossicità indotte da inibitori delle cicline in pazienti con carcinoma della mammella metastatico HR+/HER2-.

MATERIALI E METODI

Il presente progetto di farmacovigilanza attiva si articola in diverse fasi distinte, il cui succedersi temporale e la durata stimata sono riassunti in **Fig. 1**.

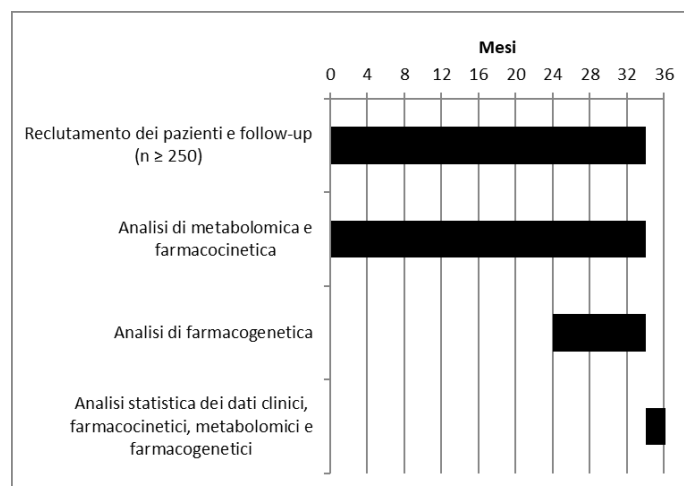


Fig. 1. Diagramma di Gantt.

A seguire, si riporta la descrizione della metodologia sottesa alla conduzione de:

1. lo studio osservazionale;
2. lo studio di farmacocinetica e metabolomica;
3. lo studio di farmacogenetica.

1. Studio clinico osservazionale

Disegno dello studio

Verrà condotto uno studio osservazionale, multicentrico e prospettico in cui si prevede l'arruolamento consecutivo di oltre 250 pazienti affette da carcinoma metastatico HR+/HER2- trattate con uno dei 3 inibitori delle cicline autorizzati in Italia. I siti di arruolamento saranno 6, localizzati nella Regione Piemonte (SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità di Novara; Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS di Torino; Oncologia Medica Senologica, AOU Città delle Scienze e della Salute di Torino; Breast Unit, AO. S. Croce e Carle di Cuneo; SSVD di Oncologia PO Borgomanero -ASL DI Novara; Oncologia, A.S.L. AL Ospedale S. Spirito di Casale Monferrato). Lo studio verrà condotto in ottemperanza alla normativa vigente in materia di studi osservazionali.

Criteri di inclusione ed esclusione

Verranno definite eleggibili tutte le pazienti di età ≥ 18 anni, con diagnosi di carcinoma della mammella metastatico HR+/HER2- documentato, e per le quali, secondo giudizio del clinico, sia indicato il trattamento con palbociclib/ribociclib/abemaciclib in combinazione alla terapia ormonale. Al contrario, verranno escluse le pazienti con meno di 12 mesi di aspettativa di vita al momento della diagnosi di malattia e che risultino essere già in trattamento per altre neoplasie.

Metodologia

Palbociclib, ribociclib e abemaciclib verranno somministrati alle dosi raccomandate (rispettivamente 125 mg/die, 600 mg/die e 300 mg/die per 21 gg, seguiti da 7 giorni *off-treatment* per ogni ciclo di trattamento). Le pazienti arruolate verranno caratterizzate in termini di: i) età, ii) stato menopausale, iii) BMI, iv) *disease stage (recurrent/de novo)*; v) trattamenti precedenti; vi) *setting* di trattamento e farmaci assunti in combinazione con gli inibitori delle cicline (inibitori dell'aromatasi/fulvestrant; analoghi LHRH); vii) misure di efficacia clinica di *routine*; viii) reazioni avverse sperimentate (caratterizzata per tipologia e gravità); ix) qualità di vita misurata tramite scala EORTC QLQ-C30; x) *compliance* ed aderenza al trattamento misurate tramite compilazione a domicilio di un diario da parte della paziente.

Tutte le caratteristiche cliniche del paziente, le variabili patologiche e quelle relative al trattamento saranno riassunte come medie, mediane, intervalli e deviazioni standard quando variabili continue, mentre come proporzioni e distribuzioni di frequenza per variabili categoriali. Verranno condotte analisi statistiche di associazione, per esaminare la relazione tra variabili demografiche di base, caratteristiche cliniche, modifiche della dose e gli *outcomes* in studio. Un focus specifico in tale contesto sarà dedicato a un sottogruppo di pazienti arruolate nello studio, quali sono quelle affette da carcinoma metastatico positivo ai recettori per gli estrogeni (ER+) e a bassa espressione di HER2 (IHC 1+ o 2+, ISH negativa). Recentissime evidenze di letteratura suggeriscono, infatti, che tali pazienti, quando trattate con inibitori delle cicline, mostrino una ridotta sopravvivenza senza progressione di malattia rispetto alle donne con carcinoma metastatico ER+/HER2- IHC 0 (11).

2. Studio di farmacocinetica e metabolomica

Metodologia

Previa approvazione dello studio da parte dei Comitati Etici coinvolti e consenso informato delle pazienti, verrà prelevato il plasma da tutte le pazienti arruolate nell'ambito dello studio osservazionale prima dell'inizio della terapia e verrà analizzato attraverso analisi metabolomica *untargeted* al fine di identificare alterazioni biochimiche e biomarcatori in grado di predire quali pazienti risponderanno/non risponderanno al farmaco e di comprenderne i motivi biologici. I dati di metabolomica verranno ad essere correlati alla progressione di malattia a 12 mesi dall'inizio del trattamento e alle tossicità indotte dal farmaco sviluppate nei primi 12 mesi. Inoltre, attraverso MS-LC verranno ad essere valutati i livelli di valle del farmaco e dei suoi principali metaboliti dopo 27 giorni d'inizio del trattamento, come indice di esposizione totale a *steady-state* di farmaco. Ancora una volta tali valori verranno ad essere correlati con i dati di efficacia e *safety* nei 12 mesi. Le analisi saranno eseguite presso il Biological Mass Spectrometry Lab del Centro per la Ricerca Traslazionale sulle Malattie Autoimmuni e Allergiche dell'Università del Piemonte Orientale e presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco.

3. Studio di farmacogenetica

Metodologia

Previa approvazione dello studio da parte dei Comitati Etici coinvolti e consenso informato delle pazienti, le analisi di associazione farmacogenetica verranno condotte su tutte le pazienti reclutate nell'ambito dello studio osservazionale prospettico e multicentrico precedentemente descritto.

Nello specifico, verrà prelevato dalle partecipanti allo studio un campione di sangue intero periferico dal quale verrà successivamente estratto il DNA genomico germinale tramite kit commerciale (QiaAmp DNA MiniKit, Qiagen, Valencia, CA, USA).

Tali campioni verranno genotipizzati per un set di 20 polimorfismi genetici selezionati in geni candidati noti per essere strettamente coinvolti nella farmacocinetica degli inibitori delle cicline, quali, ad esempio, CYP3A4, CYP2A1, UGT1A1, UGT2B7, ABCB1, OCT2, SLC47A1 e SLC47A2 (12). La genotipizzazione dei campioni verrà effettuata mediante PCR Real-Time usando sonde TaqMan disegnate per la genotipizzazione di polimorfismi genetici a singolo nucleotide (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA).

Per ciascun polimorfismo verrà testata la deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg tramite Exact test (disponibile online all'indirizzo <http://www.ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Verranno confrontate le distribuzioni genotipiche tra pazienti aventi reazioni avverse ai farmaci in studio (casi) e pazienti non presentanti quelle determinate reazioni avverse (controlli). Le analisi di associazione farmacogenetica verranno stratificate per farmaco somministrato, severità della tossicità, tipologia della stessa e concentrazione di valle del farmaco. L'analisi statistica di associazione farmacogenetica verrà condotta tramite regressione logistica multivariata corretta per eventuali fattori clinici confondenti. I modelli genetici analizzati saranno quello dominante, recessivo e allelico. La soglia di significatività statistica sarà soggetta a correzione per test multipli.

4. Calcolo della dimensione campionaria dello studio

È stata condotta un'analisi retrospettiva delle cartelle mediche delle pazienti con tumore alla mammella metastatico HR+/HER2- in trattamento con uno degli inibitori delle cicline presso i sei Centri Oncologici della regione Piemonte coinvolti nel presente studio. Da tale analisi è emerso come, nel complesso, siano 130 le pazienti reclutabili annualmente. Avendo a disposizione 34 mesi per l'arruolamento, si prevede una capacità complessiva di reclutamento pari a circa 368 pazienti. Considerando un tasso di *drop-out* pari al 30% (13, 14), si stima che si possano realisticamente arruolare almeno 250 pazienti per il presente studio. Tale numerosità permette la fattibilità delle analisi farmacocinetiche, di metabolomica e di farmacogenetica. Nello specifico, per quanto riguarda lo studio di farmacogenetica, considerando che:

- la percentuale di insorgenza di reazioni avverse da inibitori delle cicline, di qualsiasi grado esse siano, possa variare dal 20% all'80%;
- si applicherà il modello genetico additivo per polimorfismi genetici con una frequenza compresa tra 0.15 e 0.50;
- la potenza dello studio sarà posta pari ad almeno l'80% e α uguale a 0.05

con una dimensione campionaria pari ad almeno 250 pazienti saremo in grado di evidenziare un OR pari ad almeno 2, che consideriamo clinicamente rilevante. Il calcolo della potenza statistica è stato effettuato con il software QUANTO (<http://www.hydra.usc.edu/gxe/>, accesso effettuato in data 18-10-2021).

5. Flusso delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, gestione e classificazione delle stesse

Il flusso, la gestione e la classificazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa avverrà in ottemperanza alla normativa nazionale vigente in materia di farmacovigilanza e alle linee guida/procedure operative emanate da AIFA.

Le segnalazioni di casi di reazioni avverse sospettate di essere correlate ai farmaci in studio rappresentano segnalazioni sollecitate e dovranno essere trasmesse dagli operatori sanitari dei Centri Operativi coinvolti nello studio ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza indicando che si tratti di segnalazioni di reazione avversa emerse nell'ambito di uno studio non interventistico dal titolo "BREASTART" (gli operatori sanitari coinvolti verranno formati a riguardo). Come tali, esse andranno ad essere inserite in RNF, indicandole come "segnalazioni da studio" di tipo "non interventistico". Il nome dello studio (BREASTART) sarà inserito nel campo specifico "nome studio". Nel caso, invece, in cui si sospetti che le reazioni avverse emerse nello studio siano correlate a farmaci diversi da quelli in studio e in cui la reazione avversa non sia attribuibile ad una possibile interazione tra loro, tali segnalazioni dovranno essere considerate "segnalazioni spontanee" e saranno pertanto da inserirsi come tali in RNF.

INDICATORI DI ESITO

Obiettivo	Indicatore	Strumenti di valutazione
Analisi del profilo di tossicità, qualità di vita, aderenza e <i>compliance</i> al trattamento nel campione in studio	i) % ADR complessive stratificate per severità e per farmaco ii) % ADR ematologiche (principalmente neutropenia, leukopenia, anemia, trombocitopenia), stratificate per severità e farmaco iii) % ADR non ematologiche (tra cui allungamento tratto del QT, diarrea, nausea, affaticamento, cefalea o altro) stratificate per severità e farmaco iv) % pazienti con buona aderenza al trattamento v) % pazienti con buona <i>compliance</i> vi) % pazienti con buona qualità della vita	Giudizio clinico e/o analisi laboratoristiche per la valutazione dell'insorgenza di tossicità. Utilizzo di scale standardizzate per la valutazione della severità delle reazioni avverse e della qualità di vita dei pazienti (EORTC QLQ-C30). La <i>compliance</i> del paziente verrà valutata sulla base dei dati inseriti nel diario <i>self-reported</i> .
Identificazione di fattori farmacocinetici e metabolomici correlati alle tossicità da inibitori delle cicline	Verifica della correlazione tra fattori farmacocinetici/metabolomici e la tossicità indotta da inibitori delle cicline.	Conduzione di analisi statistiche di associazione, corrette per eventuali fattori clinici confondenti; valutazione della robustezza degli eventuali risultati positivi mediante appositi strumenti statistici.
Identificazione di fattori	Verifica della correlazione tra fattori genetici e la tossicità indotta da inibitori delle cicline.	Conduzione di analisi statistiche di associazione, corrette per eventuali

farmacogenetici correlati alle tossicità da inibitori delle cicline	fattori clinici confondenti; valutazione della robustezza degli eventuali risultati positivi mediante appositi strumenti statistici.
---	--

ELENCO UNITA' OPERATIVE					
Unità operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Ruolo e compiti nel progetto
1 (Centro di coordinamento)	Armando	Genazzani	Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale	Novara	Coordinamento; analisi farmacogenetiche; analisi farmacocinetiche e statistiche
2	Alessandra	Gennari	SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità	Novara	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
3	Filippo	Montemurro	Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS	Torino	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
4	Alessandra	Beano	Oncologia Medica Senologica, AOU Città delle Scienze e della Salute	Torino	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
5	Ornella	Garrone	Breast Unit, AO. S. Croce e Carle	Cuneo	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
6	Incoronata	Romaniello	SSVD di Oncologia PO Borgomanero - ASL DI NOVARA	Borgomanero	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
7	Roberta	Buosi	Oncologia, A.S.L. AL Ospedale S. Spirito - Casale Monferrato -	Casale Monferrato	Responsabile di Unità Operativa; arruolamento pazienti e follow-up
8	Marcello	Manfredi	Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale	Novara	Responsabile di Unità Operativa; analisi di farmacocinetica e metabolica

RISULTATI ATTESI

Il presente progetto di ricerca fornirà evidenze riguardo al profilo di tossicità indotte da inibitori delle cicline in un campione di pazienti affette da tumore metastatico della mammella HR+/HER2- e in trattamento con tali farmaci nel territorio della Regione Piemonte. Nello specifico, consentirà un'attenta valutazione in *real-life* della qualità di vita delle pazienti, nonché una valutazione della loro *compliance* e aderenza al trattamento con inibitori delle cicline. Infine, con gli studi di farmacocinetica, metabolomica e di genetica ci si auspica di identificare fattori strettamente correlati al rischio di sviluppare tossicità indotte da tali farmaci. Se confermati, tali fattori potrebbero potenzialmente rappresentare per il futuro uno strumento utile al clinico per identificare *a priori* i pazienti più a rischio di sviluppare specifiche tossicità da inibitori delle cicline, supportandolo quindi fin da subito nella scelta del migliore inibitore delle cicline da somministrare al paziente.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI RELATIVI ALLE VARIE SEZIONI

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida – Neoplasie della mammella. Edizione 2019.
2. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-539M.
3. Society AC Breast cancer facts and figures 2019–2020. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.
4. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, Jacot W, Mouret-Reynier MA, Goncalves A, Dalenc F, Patsouris A, Ferrero JM, Levy C, Lorgis V, Vanlemmens L, Lefeuvre-Plesse C, Mathoulin-Pelissier S, Petit T, Uwer L, Jouannaud C, Leheurteur M, Lacroix-Triki M, Cleaud AL, Robain M, Courtinard C, Cailliot C, Perol D, Delalogue S. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer.* 2018;96:17-24.
5. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247.
6. Harbour JW, Luo RX, Dei Santi A, Postigo AA, Dean DC. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell.* 1999;98(6):859-69.
7. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet.* 2020;395(10226):817-827.
8. Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-94.
9. Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N. CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *BioDrugs.* 2019;33(2):125-135.
10. Babcock A, Ali AA, Balkrishnan R, Montero A, Diaby V. Real-World Clinical and Economic Outcomes Associated with Palbociclib for HR-Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer: A Commentary. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(7):826-831.
11. Bao KKH, Sutanto L, Tse SSW, Cheung KM, Chan JCH. The association of HER2 low expression with the efficacy of CDK4/6 inhibitor in hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15_suppl):1052-1052.
12. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, Steeghs N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(12):1501-1520.

13. European Medicines Agency: Ibrance - Assessment report, 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf (Accesso avvenuto in data 2 novembre 2021).
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02679755?term=palbociclib&phase=3&draw=2&rank=1> (Accesso avvenuto in data 2 novembre 2021).

Allegato 1 CV del Responsabile Tecnico-Scientifico

Armando Genazzani

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2 - 28100 Novara (NO)
0321375827
armando.genazzani@uniupo.it

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Si laurea nel 1993 in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Catania. Dal 1994 al 1997 frequenta il Dipartimento di Farmacologia di Oxford in Inghilterra. Nel 1997 ottiene il D.Phil. in Farmacologia presso l'Università di Oxford (UK) e nel 2002 il Ph.D. by incorp. Cambr. all'Università di Cambridge (UK).

CARRIERA ACCADEMICA

Dal 2019: Direttore del Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, per il quadriennio accademico 2019/2020 - 2022/2023
Dal 2011: Professore ordinario in Farmacologia, Università del Piemonte Orientale
2002-2011: Professore associato in Farmacologia, Università del Piemonte Orientale
2000-2003: University Lecturer in Pharmacology and Clare Hall Fellow, Università di Cambridge e Clare Hall College di Cambridge
1998-2000: Cambridge Pharmacology Fellow e BBSRC Pharmacology Fellow, Università di Cambridge
1997-1998: EMBO Long-Term Fellow, ETH Zurigo, Università
1995-1997: Post-doctoral Researcher, Università di Oxford

INCARICHI SCIENTIFICI

Dal 2020: Membro del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali
Dal 2015: Membro del Comitato Tecnico-Scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Dal 2014: Membro del "Expert Advisory Panel on the international pharmacopoeia and pharmaceutical preparations" e in particolare della Commissione "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)
Dal 2013: Componente del Comitato Etico interaziendale dell'Ospedale Maggiore della Carità - quadrante NO, VC, BI, VCO
2013-2015: Membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

È autore di 207 pubblicazioni scientifiche indicizzate su Scopus. H index: 47

LE CINQUE PUBBLICAZIONI PIÙ SIGNIFICATIVE DELLA CARRIERA

1. Genazzani AA, Carafoli E, Guerini D. 1999. Calcineurin controls inositol 1,4,5-trisphosphate type 1 receptor expression in neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96:5797-5801.
2. Bak J, Billington RA, Timar G, Dutton AC, Genazzani AA. 2001. NAADP receptors are present and functional in the heart. Current biology 11:987-990.
3. Churchill GC, Okada Y, Thomas JM, Genazzani AA, Patel S, Galione A. 2002. NAADP mobilizes Ca²⁺ from reserve granules, lysosome-related organelles, in sea urchin eggs. Cell 111:703-708.
4. Billington RA, Genazzani AA, Travelli C, Condorelli F. 2008. NAD depletion by FK866 induces autophagy. Autophagy 4:385-387.

5. Stanic J, Carta M, Eberini I, Pelucchi S, Marcello E, Genazzani AA, Racca C, Mulle C, Di Luca M, Gardoni F. 2015. Rabphilin 3A retains NMDA receptors at synaptic sites through interaction with GluN2A/PSD-95 complex. Nat Commun. 6:10181.

Data presentazione: 28 marzo 2022

Responsabile Tecnico-Scientifico



Firmato digitalmente da Armando
Genazzani
Data: 28.03.2022 12:20:35 CEST
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE/01943490027

Allegato C2

MODELLO DI BUDGET PER PROGETTI REGIONALI FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2015,2016 e 2017

(Accordo Stato – Regioni – Province Autonome del 6 giugno 2019)

REGIONE:

RESPONSABILE SCIENTIFICO:

TITOLO DEL PROGETTO:

1. Personale

Titolo di studio	Mansione	Tipologia di Contratto	Centro/Unità operativa - Istituzione	Durata (mesi)	%FTE	Retribuzione mensile (€)		Totale singola unità (€) = durata *FTE* retribuzione mensile (lordo+costi)
						Lordo ¹	Costi ²	
Laurea	1 <input checked="" type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (Assegno di ricerca)	<input checked="" type="checkbox"/> Centro <input type="checkbox"/> Coordinatore	36	50	2072	483	46000

Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (Assegno di ricerca)</p>	<p>■ Unità operativa: Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale</p>	24	100	1690	394	50000
Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (Assegno di ricerca)</p>	<p>■ Centro Coordinatore: Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale</p>	12	100	1690	394	25000
Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>■ Unità operativa: SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità</p>	36	5	3378,5	787,5	7500

Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>■ Unità operativa: Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS</p>	36	5	3378,5	787,5	7500
Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>■ Unità operativa: Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS</p>	36	5	3378,5	787,5	7500
Laurea	<p>1 <input type="checkbox"/> Coordinamento</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Analisi dati</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Monitor</p> <p>4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)</p>	<p>1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)</p>	<p>■ Unità operativa: Breast Unit, AO. S. Croce e Carle</p>	36	5	3378,5	787,5	7500

Laurea	1 <input type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)	1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	■ Unità operativa: SSVD di Oncologia PO Borgomanero - ASL DI NOVARA	36	5	3378,5	787,5	7500
Laurea	1 <input type="checkbox"/> Coordinamento 2 <input type="checkbox"/> Analisi dati 3 <input type="checkbox"/> Monitor 4 <input checked="" type="checkbox"/> Altro (reclutamento pazienti e follow-up)	1 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Indeterminato 2 <input type="checkbox"/> Contratto Tempo Determinato 3 <input type="checkbox"/> Borsa di Studio 4 <input type="checkbox"/> Altro (specificare)	■ Unità operativa: Oncologia, A.S.L. AL Ospedale S. Spirito - Casale Monferrato	36	5	3378,5	787,5	7500
								Totale complessivo personale ³ (166000 €)

1: Retribuzione del personale (importo lordo dipendente)

2: Costi relativi alla retribuzione a carico dell'istituzione a cui afferisce il personale (totale degli oneri fissi)

3: riportare la somma delle singole unità di personale

2 Attrezzature

Specificare il costo delle principali categorie di attrezzature per l'intero progetto

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Hardware		-
2. Software	Software per analisi dei dati di associazione genetica	1000

3. Materiale di Consumo	Prodotti di laboratorio e consumabili per le analisi farmacocinetiche e metabolomiche	25000
	Prodotti di laboratorio e consumabili per le analisi farmacogenetiche	30000
4. Altro (specificare nella descrizione)	-	-
		Totale (56000 €)

3 Servizi

Specificare il costo delle principali categorie di servizi per l'intero progetto

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Abbonamenti a Riviste Scientifiche		-
2. Accesso a Banche dati		-
3. Altro (specificare nella descrizione)	Utilizzo strumentazione presso il Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale	15000
		Totale (15000 €)

4 Riunioni, Convegni e Workshop

Specificare il costo delle principali categorie di eventi (riportando nella descrizione se si richiede il finanziamento in qualità di partecipazione e/o organizzazione dell'evento stesso) per l'intero progetto

Evento	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Riunioni di Coordinamento		1500

2. Convegni/congressi scientifici (in Italia o all'Estero)	Costi diretti per la partecipazione a convegni/congressi nazionali o internazionali per divulgazione dei risultati	4000
3. Corsi/Seminari/Workshop inerenti il progetto di FV in finanziamento		-
4. Altro (specificare nella descrizione)		-
Totale (5500 €)		

5 Altro

Specificare altre categorie di costo non classificabili nelle voci precedenti

Tipologia	Breve descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
--	--	--
Totale (--€)		

6 Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

Specificare, per ciascuna categoria, il costo totale stimato per ciascun anno di attività del progetto.

Categoria	Costi stimati per il 1 anno* (€)	Costi stimati per il 2 anno* (€)	Costi stimati per il 3 anno*	Totale (€)
Personale	55333	55333	55333	166000
Attrezzature	13500	12500	30000	71000
Servizi	5000	5000	5000	15000
Riunioni, Convegni e Workshops	500	2500	2500	4000
Totale (€)	74333	75333	92833	242500

*Compilare per progetti di durata superiore a 1 anno

7 Distribuzione dei costi tra i Centri / Unità Operative partecipanti

	Costi totali (€)	%
Centro Coordinatore, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale	107500	44.3
Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale	90000	37.1
SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità	7500	3.1
Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS	7500	3.1
Oncologia Medica Senologica, AOU Città delle Scienze e della Salute	7500	3.1
Breast Unit, AO. S. Croce e Carle	7500	3.1
SSVD di Oncologia PO Borgomanero -ASL DI NOVARA	7500	3.1
Oncologia, A.S.L. AL Ospedale S. Spirito - Casale Monferrato -	7500	3.1
Totale (242500€)		100%

8 Autocertificazione (ai sensi del DPR n. 445 del 28/12/2000)

Ai sensi degli artt. 38, 46 e 47 del D.P.R. n. 445/2000 e consapevole dell'applicabilità delle sanzioni penali in caso di dichiarazioni false o mendaci ai sensi dell'art. 76 del citato decreto, il sottoscritto dichiara che l'importo richiesto nel presente budget sarà impiegato esclusivamente per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

Data 25/02/24 Firma del Responsabile scientifico del progetto _____



MODELLO DI RIMODULAZIONE DEL BUDGET
PROGETTI REGIONALI
FONDI DI FV 2015,2016 e 2017
(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)

Informativa sul trattamento dei dati personali (art. 11 convenzione AIFA-Regione)

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "Regolamento"), l'Agenzia italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare del trattamento (di seguito anche "Titolare"), rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso le rendicontazioni delle attività finanziate. I dati personali conferiti attraverso la compilazione del presente Modello saranno trattati dal Titolare esclusivamente per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o in connessione all'esercizio di pubblici poteri, sulla sola base di norme di legge o, nei casi previsti dalla legge, di regolamento.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria, in ragione della natura obbligatoria del relativo trattamento. I dati personali saranno trattati, anche attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati e adeguatamente istruiti, e potranno essere trattati anche da enti esterni, pubblici e privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del Regolamento, responsabili del trattamento. Potranno inoltre essere comunicati ad altre Autorità Pubbliche e Pubbliche Amministrazioni, per l'adempimento di obblighi di legge o regolamento e non saranno oggetto di trasferimenti al di fuori dell'Unione Europea.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento). L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzione generale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.

Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali (ai sensi dall'articolo 77 del Regolamento) ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie (ai sensi dell'articolo 79 del Regolamento).

MODELLO DI RIMODULAZIONE DEL BUDGET
PROGETTI REGIONALI
FONDI DI FV 2015,2016 e 2017
(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)

1. Tabella di ripartizione del budget

Eventuali variazioni compensative tra le singole categorie di spesa del budget economico-finanziario del progetto di entità pari o inferiore al 20% e/o inferiori ad € 5.000,00, devono essere evidenziate all'atto della presentazione della rendicontazione precisandone le motivazioni.

Le variazioni compensative che comportano invece uno scostamento (sia in aumento che in diminuzione) eccedente il 20% della singola categoria di spesa, qualora superiori ad € 5.000,00, devono essere preliminarmente autorizzate dall'AIFA su richiesta motivata del soggetto beneficiario e per mezzo dell'apposito modello predisposto (art. 2 comma 5 della Convenzione). Si chiarisce che il 20% dello scostamento in valore assoluto va riferito all'importo della singola voce di spesa oggetto di variazione.

È sottinteso che qualsiasi variazione del budget economico-finanziario non deve in alcun modo alterare l'impostazione e le finalità del progetto.

Inserire per ogni voce di impiego l'importo rimodulato imputato.

VOCI DI IMPIEGO	FINANZIAMENTO APPROVATO	PROPOSTA DI RIMODULAZIONE
PERSONALE	€	€
ATTREZZATURE	€	€
SERVIZI	€	€
RIUNIONI, CONVEGNI, WORKSHOP	€	€
ALTRO	€	€
SPESE GENERALI/OVERHEAD*	€	€
TOTALI	€	€

** La rimodulazione della voce relativa alle SPESE GENERALI/OVERHEAD è consentita solo nei casi in cui la stessa sia già presente nel budget approvato.*

2. Motivazione/i della richiesta di rimodulazione

NOTA: Inserire di seguito la/e motivazione/i a giustificazione della richiesta di rimodulazione.

Autocertificazione ai sensi del D.P.R. 445/2000

Consapevole delle sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del D.P.R. 445/2000 in caso di dichiarazioni mendaci, ai sensi degli artt. 46 e seguenti del D.P.R. 445/2000 il "soggetto proponente-responsabile scientifico del progetto" dichiara che le informazioni riportate nel presente documento corrispondono a verità e sono appositamente documentabili su richiesta del soggetto finanziatore.

Responsabile scientifico del progetto regionale

Data

Firma

Per presa visione e inoltro ad AIFA, il referente amministrativo-contabile regionale

Data

Firma

MODELLO A
RENDICONTAZIONE TECNICO - SCIENTIFICA PROGETTI REGIONALI DI
FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIATI CON I FONDI FV 2015-2016-2017
(Accordo Stato - Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)

Informativa sul trattamento dei dati personali (art. 12 convenzione AIFA - Regione)

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "Regolamento"), l'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare del trattamento (di seguito anche "Titolare"), rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso le rendicontazioni delle attività finanziate. I dati personali conferiti attraverso la compilazione del presente Modello saranno trattati dal Titolare esclusivamente per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o in connessione all'esercizio di pubblici poteri, sulla sola base di norme di legge o, nei casi previsti dalla legge, di regolamento.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria, in ragione della natura obbligatoria del relativo trattamento. I dati personali saranno trattati, anche attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati e adeguatamente istruiti, e potranno essere trattati anche da enti esterni, pubblici e privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del Regolamento, responsabili del trattamento. Potranno inoltre essere comunicati ad altre Autorità Pubbliche e Pubbliche Amministrazioni, per l'adempimento di obblighi di legge o regolamento e non saranno oggetto di trasferimenti al di fuori dell'Unione Europea.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento). L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzione generale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.

Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali (ai sensi dall'articolo 77 del Regolamento) ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie (ai sensi dell'articolo 79 del Regolamento).

Sezione 1: informazioni generali da compilarsi a cura del Referente scientifico regionale*

Regione	
Data convenzione AIFA - Regione	___/___/___ (Indicare la data della sottoscrizione della convenzione AIFA - Regione)
Data determinazione DG AIFA	___/___/___ (Indicare la data della determinazione DG AIFA di approvazione dei progetti regionali)
Referente scientifico regionale	(Art. 5, comma 2, convenzione AIFA - Regione)
Telefono/E-mail/PEC (Referente scientifico)	Tel: ___/___/___ E-mail: _____@_____ PEC: _____@_____
Titolo del progetto	(Riportare il titolo esatto del progetto così come indicato nell'allegato tecnico approvato dall'AIFA)
Responsabile tecnico - scientifico del progetto	(Indicare il nominativo del Responsabile tecnico - scientifico del progetto così come indicato nell'allegato tecnico approvato dall'AIFA in sede di convenzione) Le eventuali variazioni nei nominativi dei Responsabili tecnico - scientifici di cui all'articolo 4, comma 3 della convenzione AIFA - Regione, dovranno essere comunicate dal Referente scientifico regionale all'AIFA ai sensi dell'art. 2, comma 4 della convenzione AIFA - Regione.
Istituzione	(Indicare l'istituzione di appartenenza del Responsabile tecnico - scientifico del progetto)
Unità Operativa	(Indicare l'unità di appartenenza del Responsabile tecnico - scientifico del progetto) Le eventuali modifiche derivanti da riassetto organizzativi regionali che incidono sugli Allegati Tecnici (strutture coinvolte/Unità operative) approvati da AIFA, dovranno essere comunicate dal Referente scientifico regionale all'AIFA ai sensi dell'art. 2, comma 4 della convenzione AIFA - Regione.
Telefono/E-mail/PEC (Responsabile tecnico - scientifico del progetto)	Tel: ___/___/___ E-mail: _____@_____ PEC: _____@_____
Tipologia di rendicontazione	(Indicare se trattasi di rendicontazione intermedia oppure finale. Ai sensi dell'art. 4, comma 4 dell'apposita convenzione, è previsto l'invio all'AIFA di una rendicontazione tecnico - scientifica intermedia a metà della durata del progetto e di una rendicontazione finale a conclusione dello stesso)
Data approvazione Comitato Etico (se applicabile)	___/___/___ (Indicare la data di approvazione del protocollo di studio da parte del Comitato Etico)
Durata del progetto	Indicare il numero di mesi di durata del progetto come da allegato tecnico approvato.
Data avvio studio	___/___/___ (Indicare la data di effettivo avvio delle attività presso i Centri operativi designati così come comunicata dalla Regione all'AIFA ai sensi dell'art. 4, comma 2 dell'apposita convenzione. Tale data deve coincidere con la data di effettivo avvio riportata nel Modello B)
Periodo di riferimento	Da ___/___/___ a ___/___/___ (Indicare l'arco temporale oggetto della presente rendicontazione. Si ricorda che, ai sensi dell'art. 4, comma 4 della convenzione AIFA - Regione, il periodo di riferimento per la

Modello A

	<i>rendicontazione intermedia deve corrispondere a metà della durata del progetto, mentre quello per la finale deve coprire l'intera durata del progetto, dalla data di avvio alla data di conclusione)</i>
Proroga della durata del progetto (se applicabile)	<i>Indicare il numero di mesi di proroga del progetto, così come richiesta ai sensi dell'art. 2, comma 4 della convenzione AIFA - Regione e formalmente approvata dall'AIFA.</i>
Data fine studio	<i>___/___/___ (Da compilare solo in caso di rendicontazione tecnico - scientifica finale. Si ricorda che la data di fine studio va calcolata a partire dalla data di effettivo avvio tenendo conto della durata complessiva del progetto, così come approvata da AIFA)</i>

** La presente sezione deve essere debitamente compilata in tutti i campi. Si ricorda che eventuali variazioni rispetto a quanto approvato dall'AIFA devono essere concordate preventivamente tra l'AIFA stessa e la Regione, ai sensi dell'art. 2, comma 4, della convenzione AIFA - Regione.*

Sezione 2: informazioni relative al progetto da compilarsi a cura del Responsabile tecnico - scientifico

1- Razionale dello studio

Riportare una breve descrizione del razionale dello studio (max 250 parole) avendo cura di evidenziare eventuali aggiornamenti emersi dalla letteratura rispetto a quanto già riportato nell'allegato tecnico approvato con determinazione DG AIFA.

2- Obiettivi

Riportare gli obiettivi primari e secondari così come descritti nell'allegato tecnico con determinazione DG AIFA. Fornire per ogni obiettivo il relativo stato di avanzamento/realizzazione.

3- Indicatori per la valutazione dell'esito

Descrivere, qualificare e quantificare gli indicatori per la valutazione dello stato di avanzamento/conclusione del progetto.

4- Unità operative coinvolte nella realizzazione del progetto

Elencare la/le unità operative coinvolta/e nella realizzazione del progetto fornendo al contempo una descrizione del loro contributo e dello stato di avanzamento delle attività proprie di tali strutture.

5- Risultati intermedi (da compilarsi solo in caso di rendicontazione intermedia a metà della durata totale del progetto)

In relazione agli obiettivi al precedente punto 2 e agli indicatori riportati al punto 3, descrivere in maniera quali - quantitativa i risultati di tipo intermedio ottenuti dalle attività progettuali condotte in tutte le unità operative coinvolte (di cui al punto 4). L'esito positivo delle verifiche dell'AIFA sui risultati intermedi è propedeutico all'erogazione della seconda quota di finanziamento ai sensi dell'art. 3, comma 2 b).

6- Risultati finali (da compilarsi solo in caso di rendicontazione finale a progetto concluso)

In relazione agli obiettivi al precedente punto 2 e agli indicatori riportati al punto 3, descrivere, in maniera quali - quantitativa e completi di analisi statistica, i risultati finali ottenuti dalle attività progettuali condotte in tutte le Unità operative coinvolte (di cui al punto 4). L'esito positivo delle verifiche dell'AIFA sui risultati finali è propedeutico all'erogazione della quota di finanziamento a saldo ai sensi dell'art. 3, comma 2 c).

7- Abstract finale

Fornire tale documento al momento dell'invio della rendicontazione finale, seguendo le sezioni sotto-riportate (max 500 parole, a eccezione delle sezioni bibliografia ed elenco pubblicazioni prodotte; inserire max 4 riferimenti bibliografici e non includere tabelle e figure):

1) Introduzione/Background

2) Obiettivi e scopo del progetto

pagina 3 di 4

Modello A

- 3) *Materiali e metodi*
- 4) *Risultati*
- 5) *Discussione/Conclusioni*
- 6) *Bibliografia*
- 7) *Elenco pubblicazioni prodotte*

Si raccomanda la compilazione sintetica e accurata delle sopra-riportate sezioni al fine di consentire all'AIFA di rendere disponibili i risultati finali del progetto in una sezione dedicata del proprio sito-web

8- Produzione scientifica correlata al progetto

Allegare l'elenco completo e la copia, in formato pdf, degli articoli scientifici/abstract/poster prodotti durante la realizzazione del progetto. Si ricorda che, ai sensi dell'art. 9, comma 4 della convenzione AIFA - Regione, la Regione è tenuta a citare tra i riconoscimenti nota del finanziamento ricevuto da parte dell'AIFA.

Autocertificazione ai sensi del D.P.R. 445/2000

Consapevole delle sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del D.P.R. 445/2000 in caso di dichiarazioni mendaci, ai sensi degli artt. 46 e seguenti del D.P.R. 445/2000 il soggetto proponente - Responsabile tecnico - scientifico del progetto dichiara che le informazioni riportate nel presente documento corrispondono a verità e sono appositamente documentabili su richiesta del soggetto finanziatore.

Responsabile tecnico - scientifico del progetto

Data

Firma

Per presa visione e inoltro ad AIFA, il Referente scientifico regionale

Data

Firma

MODELLO B

RENDICONTAZIONE ECONOMICA PROGETTI REGIONALI FONDI DI FV 2015,2016 e 2017 (Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)

Informativa sul trattamento dei dati personali (art. 11 convenzione AIFA-Regione)

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "Regolamento"), l'Agenzia italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare del trattamento (di seguito anche "Titolare"), rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso le rendicontazioni delle attività finanziate. I dati personali conferiti attraverso la compilazione del presente Modello saranno trattati dal Titolare esclusivamente per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o in connessione all'esercizio di pubblici poteri, sulla sola base di norme di legge o, nei casi previsti dalla legge, di regolamento.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria, in ragione della natura obbligatoria del relativo trattamento. I dati personali saranno trattati, anche attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati e adeguatamente istruiti, e potranno essere trattati anche da enti esterni, pubblici e privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del Regolamento, responsabili del trattamento. Potranno inoltre essere comunicati ad altre Autorità Pubbliche e Pubbliche Amministrazioni, per l'adempimento di obblighi di legge o regolamento e non saranno oggetto di trasferimenti al di fuori dell'Unione Europea.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento). L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzionegenerale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.

Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali (ai sensi dall'articolo 77 del Regolamento) ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie (ai sensi dell'articolo 79 del Regolamento).

MODELLO B**RENDICONTAZIONE ECONOMICA****PROGETTI REGIONALI****FONDI DI FV 2015,2016 e 2017****(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)****INFORMAZIONI GENERALI***La presente rendicontazione è da intendersi:*

- **Intermedia***
- **Finale**

* in caso di rendicontazione intermedia si ricorda di quantificare nella sezione numero 10 del presente Modello, le somme previste per le spese da sostenere per il proseguimento delle attività.

Regione	
Data convenzione AIFA-Regione	__/__/____ <i>(indicare la data di sottoscrizione della convenzione AIFA-Regione)</i>
Referente amministrativo-contabile Regionale	<i>(Articolo 5, comma 2, convenzione AIFA-Regione)</i>
Telefono/E-mail del Referente amministrativo-contabile Regionale	Tel: ____/_____ E-mail: _____@_____ PEC: _____@_____
Titolo del Progetto	<i>(riportare l'esatto titolo così come da allegato tecnico approvato da AIFA; si ricorda che eventuali variazioni devono essere concordate preventivamente con AIFA ai sensi dell'Art. 2 comma 4 della convenzione AIFA-Regione)</i>
CUP	<i>(inserire il numero di CUP del progetto)</i>
Responsabile tecnico-scientifico del Progetto	<i>(Come indicato nell'allegato tecnico approvato, in caso di variazione, risulta necessario comunicare tempestivamente il nuovo nominativo ad AIFA)</i>
Telefono/E-mail del Responsabile tecnico-scientifico del Progetto	Tel: ____/_____ E-mail: _____@_____ PEC: _____@_____

Istituzione	<i>(indicare l'istituzione di appartenenza del responsabile scientifico del progetto)</i>
Unità Operativa	<i>(indicare l'unità di appartenenza del responsabile scientifico del progetto)</i>
Totale finanziamento AIFA	Importo € _____, <i>(riportare la somma totale del finanziamento relativo al progetto così come indicato nell'allegato tecnico approvato da AIFA; si raccomanda la puntuale compilazione del punto 9 della presente rendicontazione ai fini di verificare il trasferimento delle quote acconto, intermedia e finale così come descritte all'art. 3 comma 2 della convenzione AIFA-Regione)</i>
Data avvio studio	__/__/____ <i>(Tale data deve coincidere con quanto riportato nel modello A e con quanto comunicato dalla regione ad AIFA ai sensi dell'Art. 4 comma 1 della convenzione AIFA-Regione)</i>
Data fine studio	__/__/____ <i>(da compilare solo in caso di relazione finale)</i>
Proroga della durata del progetto (se applicabile)	<i>Indicare il numero di mesi di proroga del progetto, così come richiesta ai sensi dell'art. 2 comma 4 della convenzione AIFA-Regione e formalmente approvata dall'AIFA</i>
Periodo di riferimento della rendicontazione	Da __/__/____ a __/__/____ <i>(indicare l'arco temporale oggetto della presente relazione)</i>

RELAZIONE ECONOMICA

Nella presente rendicontazione dovranno figurare, come previsto dal piano finanziario presente nell'allegato tecnico approvato da AIFA, i costi funzionali (strettamente connessi alle attività oggetto della convenzione) effettivamente sostenuti (servizio e/o bene effettivamente ricevuto, documentato e pagato) e congrui (commisurati a normali valori di mercato).

Si ricorda che, ai sensi dell'art. 2 comma 5 della convenzione, eventuali rimodulazioni del dettaglio dei costi devono essere preventivamente autorizzate da AIFA per mezzo dell'apposito modello predisposto.

Si sottolinea che per la rendicontazione di ogni risorsa indicata nella tabella al punto 2. PERSONALE è prevista la compilazione del Modello "Time sheet" trasmesso alla regione contestualmente al presente. Tale modello non dovrà essere inviato sistematicamente all'AIFA bensì reso disponibile solo su specifica richiesta. Si chiarisce inoltre che il Modello "Time sheet" dovrà essere compilato indipendentemente dalla tipologia contrattuale del personale dedicato alle attività del progetto regionale e che, per le unità di personale che lavorano esclusivamente per il progetto, è consentita la compilazione della sola colonna relativa all'importo totale, avendo cura di specificare che la percentuale di impiego delle suddette unità sia pari al 100%.

Si precisa che, per ogni costo rendicontato, la documentazione a supporto dovrà essere custodita presso la struttura che rendiconta. L'AIFA potrà in qualsiasi momento richiedere la produzione della suddetta documentazione per fini di verifica.

Nel caso in cui intervengano in finanziamento al progetto altri contributi nazionali e/o comunitari, potrà essere ritenuta ammissibile ai fini della rendicontazione dei fondi erogati da AIFA, unicamente la spesa non coperta dai suddetti finanziamenti nazionali e/o comunitari.

L'IVA, qualora indetraibile per l'Ente beneficiario, potrà essere considerata un costo e dunque sarà rimborsabile nella stessa misura in cui risulta indetraibile.

1. ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Si ricorda che per UNITÀ OPERATIVE si intendono i centri che svolgono formalmente le attività del progetto regionale. Indicare la denominazione per ogni singola unità operativa.

Nelle colonne denominate "Nome" e "Cognome", va indicato il nominativo del referente delle attività per ogni unità operativa (tale nominativo può non coincidere con il responsabile dell'unità operativa stessa).

Unità Operativa (Dipartimento/Ufficio)	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Provincia

2. PERSONALE

Informazioni generali

Unità Operativa	Nome	Cognome	Titolo di studio	Tipologia di contratto	Data inizio contratto	Durata contratto (in mesi)

Costo del personale

Riportare gli stessi nominativi inseriti nella tabella di cui sopra indicando le informazioni di natura economica richieste. La quantificazione dell'importo onnicomprensivo degli oneri riflessi a carico del lavoratore e dell'azienda è richiedibile all'ufficio di contabilità dell'ente di riferimento.

Unità Operativa	Nome	Cognome	a. Importo lordo mensile onnicomprensivo degli oneri a carico del lavoratore e dell'azienda	b. % tempo dedicato al progetto	c. Quota mensile riferibile al progetto c. = (a. x b.)	d. Mesi rendicontati	e. Importo lordo relativo al periodo di riferimento onnicomprensivo degli oneri a carico del lavoratore e dell'azienda e. = (c. x d.)
TOTALE							

3. ATTREZZATURE

La presente sezione deve essere compilata singolarmente per ogni attrezzatura e/o materiale di consumo.

Unità Operativa	Fornitore	Numero e data fattura	Descrizione del bene acquistato/noleggiato	Quantità dei beni acquistati/noleggiati	Importo complessivo in fattura (€)
TOTALE					

4. SERVIZI

La presente sezione deve essere compilata singolarmente per ogni servizio acquistato.

Unità Operativa	Fornitore	Numero e data fattura	Descrizione del servizio acquistato/noleggiato	Quantità dei servizi acquistati/noleggiati	Importo complessivo in fattura (€)
TOTALE					

5. RIUNIONI, CONVEGNI E WORKSHOP

Si precisa che sono ammesse esclusivamente le spese oggetto di rimborso per il personale partecipante e direttamente riferibili alle attività oggetto di convenzione.

Unità Operativa	Nome e cognome del partecipante	Descrizione evento (titolo, luogo, data)	Motivo della partecipazione	Tipologia spesa (vitto, alloggio, viaggio, etc.)	Importo complessivo in fattura (€)
TOTALE					

6. ALTRO

Premesso che tutte le spese rendicontate devono essere direttamente riferibili alle attività oggetto di convenzione (ad es. pubblicazioni, materiale pubblicitario, formazione personale, ecc.), si chiede di specificare adeguatamente la natura degli importi rappresentati nella seguente tabella.

Unità Operativa	Tipologia di spesa	Documento giustificativo della spesa sostenuta (ad esempio numero e data fattura, etc.)	Importo complessivo in fattura (€)
TOTALE			

7. SPESE GENERALI/OVERHEAD

Specificare la percentuale di incidenza per ciascuna voce rappresentata; in tale sezione possono essere annoverati costi aventi un'incidenza massima complessiva del 10% rispetto al costo totale del progetto.

Unità Operativa	Tipologia di spesa	% incidenza	Importo complessivo in fattura (€)
TOTALE			

8. RIEPILOGO DEI COSTI SOSTENUTI PER SINGOLE CATEGORIE

La tabella deve essere compilata riportando il totale delle spese già dettagliate nelle precedenti sezioni.

Tipologia di spesa	Importo complessivo
2. PERSONALE	
3. ATTREZZATURE	
4. SERVIZI	
5. RIUNIONI, CONVEGNI, WORKSHOP	
6. ALTRO	
7. SPESE GENERALI/OVERHEAD	
TOTALE	

9. TRASFERIMENTO ALLE UNITÀ OPERATIVE

Indicare nella tabella che segue gli importi trasferiti alle unità operative coinvolte nel progetto (N.B. gli importi indicati nella seguente tabella non si considerano rendicontati ma vanno a quantificare l'eventuale trasferimento di somme concesse per l'esecuzione delle attività delle singole unità operative).

Tale tabella deve quindi comprendere:

- Il trasferimento delle quote del 40% e del 50% dalla Regione all'U.O. del Responsabile Scientifico del Progetto;
- Eventuali trasferimenti dall'U.O. del Responsabile Scientifico del progetto a ulteriori U.O. elencate nella sezione 1; il trasferimento effettuato verso altre U.O. non esime dalla compilazione delle sezioni da 2 a 7 del presente modello.

Ente erogante	Unità Operativa ricevente	Data erogazione importo	Importo trasferito
TOTALE			

10. IMPEGNO DI SPESA

Tale tabella deve essere necessariamente compilata in caso di rendicontazione intermedia, indicando le somme che alla data di compilazione del modello risultano impegnate ma non effettivamente spese.

Tipologia di spesa	Importo complessivo impegnato

TOTALE	

11. PREVISIONE DI SPESA

Compilare tale tabella solo in caso di rendicontazione finale; tale sezione può annoverare le sole spese che si prevede di sostenere per attività divulgative dei risultati progettuali a conclusione dello stesso (presentazione dei risultati a congressi e/o pubblicazioni).

Tipologia di spesa	Importo complessivo previsto
TOTALE	

12. RESIDUO FINANZIAMENTO INUTILIZZATO

Compilare la seguente tabella solo in caso di rendicontazione finale qualora risulti un residuo di finanziamento non utilizzato e per il quale non vi sia una ulteriore previsione di spesa (vedi precedente punto 11).

Si ricorda che ai sensi dell'art. 4 comma 6 della convenzione AIFA-Regione eventuali somme residue non rendicontate nel presente modello dovranno essere restituite ad AIFA.

IMPORTO TOTALE NON UTILIZZATO	
--------------------------------------	--

Autocertificazione ai sensi del D.P.R. 445/2000

Consapevole delle sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del D.P.R. 445/2000 in caso di dichiarazioni mendaci, ai sensi degli artt. 46 e seguenti del D.P.R. 445/2000 il "soggetto proponente-responsabile scientifico del progetto" dichiara che le informazioni riportate nel presente documento corrispondono a verità e sono appositamente documentabili su richiesta del soggetto finanziatore.

Responsabile scientifico del progetto regionale

Data

Firma

Per presa visione e inoltro ad AIFA, il referente amministrativo-contabile regionale

Data

Firma

LINEE GUIDA PER LA CORRETTA COMPILAZIONE DEL MODELLO DI RENDICONTAZIONE ECONOMICA

2.PERSONALE

Le spese di personale devono riguardare soggetti specificamente arruolati per le attività del progetto. La durata dei contratti di lavoro non potrà superare la durata del progetto stesso, da intendersi comprensiva della fase finale di divulgazione scientifica dei risultati. Si precisa che, la durata dei contratti può anche differire rispetto alla durata del progetto, ma sarà rimborsabile esclusivamente il costo del contratto sostenuto nel periodo compreso all'interno della durata dello stesso.

Oltre al personale assunto *ad hoc* per il progetto, è possibile imputare al finanziamento parte del personale con contratto a tempo indeterminato o a tempo determinato direttamente dipendente dell'Ente cui afferisce l'unità operativa che risulti impegnato nelle attività tecnico-scientifiche del progetto. Tuttavia, il suddetto finanziamento non può essere utilizzato come incentivo e/o retribuzione di consulenze o comunque, a integrazione della retribuzione del personale di ruolo delle istituzioni coinvolte nelle attività del progetto.

3. ATTREZZATURE

Non sono ammesse spese relative a mobili e/o arredi (es. scrivanie, sedie), né spese per fax, telefoni fissi e cellulari.

Si precisa che, l'acquisto delle attrezzature è consentito solo nel caso in cui il loro utilizzo risulti coerente sia da un punto di vista tecnico sia temporale con gli obiettivi e le finalità del progetto approvato. Il costo integrale di acquisto è rimborsabile per singolo bene il cui valore sia inferiore o uguale ad € 20.000,00, posto che lo stesso sia stato acquistato nella prima metà del periodo progettuale. Ove il bene sia stato acquistato dopo la prima metà del periodo progettuale o nel caso in cui il valore del bene sia superiore ad € 20.000,00, verrà rimborsata unicamente la/e quota/e parte di ammortamento relativa/e al periodo di utilizzo del bene ai fini del progetto e nel suo periodo di validità.

4.SERVIZI

In questa voce devono essere compresi i costi dei servizi quali ad esempio l'acquisto di pubblicazioni, l'abbonamento a riviste scientifiche, l'accesso a banche dati ecc.. Eventuali consulenze e/o contratti di lavoro autonomo possono essere rendicontate/i nella presente sezione.

5. RIUNIONI, CONVEGNI, WORKSHOP

In tale categoria devono essere dettagliati i costi di partecipazione e/o organizzazione di riunioni, convegni, corsi, workshop, seminari, ecc., riferiti al solo personale coinvolto nel progetto.

6.ALTRO

In questa sezione è possibile rendicontare categorie di costo non classificabili nelle sezioni precedenti.

7. SPESE GENERALI/OVERHEAD

In tale sezione sono rappresentabili i cosiddetti costi indiretti (posta, telefono, servizio di corriere, collegamenti telematici, ecc.) e l'eventuale quota di overhead, calcolati in misura proporzionale alle attività previste. Si precisa che la somma di tali costi non può incidere in misura superiore al 10% sul finanziamento complessivo approvato. Inoltre si specifica che, in sede di verifica della rendicontazione, la quota dei costi indiretti sarà riproporzionata in considerazione delle spese ammissibili riscontrate.

Nota Bene

Si rappresenta la necessità di compilare ogni singola sezione del modello di rendicontazione attenendosi alle indicazioni fornite nello stesso ed alle presenti linee guida.

Si specifica che, eventuali variazioni compensative tra le singole categorie di spesa del budget economico-finanziario del progetto di entità pari o inferiore al 20% e/o inferiori ad € 5.000,00, devono essere evidenziate all'atto della presentazione della rendicontazione precisandone le motivazioni.

Le variazioni compensative che comportano invece uno scostamento (sia in aumento che in diminuzione) eccedente il 20% della singola categoria di spesa, qualora superiori ad € 5.000,00, devono essere preliminarmente autorizzate dall'AIFA su richiesta motivata del soggetto beneficiario e per mezzo dell'apposito modello predisposto (art. 2 comma 5 della Convenzione).

Si chiarisce che il 20% dello scostamento in valore assoluto va riferito all'importo della singola voce di spesa oggetto di variazione.

È sottinteso che qualsiasi variazione del budget economico-finanziario non deve in alcun modo alterare l'impostazione e le finalità del progetto.

Si ricorda infine che, l'imposta sul valore aggiunto (IVA), potrà essere chiesta a rimborso esclusivamente nella misura in cui essa sia indetraibile per il soggetto che ne sostiene il relativo costo e che ne pertanto ne richiede il rimborso.

La compilazione di tale modello è prevista per tutte le unità di personale dichiarate nel Modello B a prescindere dalla tipologia di contratto. Tale modello non dovrà essere inviato sistematicamente all'AIFA bensì reso disponibile solo su specifica richiesta.

[Titolo del Progetto]

[Soggetto proponente]

Oggetto: Rendicontazione progetto regionale Fondi FV 2015-2016-2017
 Data di inizio rilevazione: [Inserisci data] - Data di fine rilevazione: [Inserisci data]

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DELL'ATTO DI NOTORIETA'
 (Art. 47 e Art. 38 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445) e s.m.i.
 esente da bollo ai sensi dell'art. 37 D.P.R. 445/2000 e s.m.i.

Il/la sottoscritto/a [Cognome e Nome], nato a [Città] ([Provincia]), il [Data di nascita], residente a [Città] ([Provincia]), in Via [Indirizzo], n. [Numero], in qualità di Responsabile delle attività di cui all'oggetto,

consapevole delle sanzioni penali nel caso di dichiarazioni non veritiere e falsità negli atti, richiamate dagli art.75 e 76 D.P.R. 445 del 28/12/2000,

DICHIARA

che il personale della presente unità operativa è stato utilizzato per le ore di seguito elencate, sull'attività del progetto regionale di cui all'oggetto e il compenso per l'attività svolta è stato effettivamente sostenuto e saldato.

UNITA' OPERATIVA 1 - [Inserisci nome dell'U.O.]

SCHEMA DI REGISTRAZIONE DELLE PRESENZE DEL PERSONALE

NOMINATIVO DIPENDENTE:

TIPO CONTRATTO:

NUMERO DI ORE MENSILI LAVORABILI DA CONTRATTO:

PERCENTUALE DI ORE IMPUTABILI ALLE ATTIVITA':

NUMERO DI ORE MENSILI IMPUTABILI ALLE ATTIVITA':

MESE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	TOT mese	Costo orario (*)	Importo totale mese
GENNAIO 20....																																0,00		€ -
FEBBRAIO 20...																																0,00		€ -
MARZO 20...																																0,00		€ -
APRILE 20...																																0,00		€ -
MAGGIO 20...																																0,00		€ -
GIUGNO 20...																																0,00		€ -
LUGLIO 20...																																0,00		€ -
AGOSTO 20...																																0,00		€ -
SETTEMBRE 20...																																0,00		€ -
OTTOBRE 20...																																0,00		€ -
NOVEMBRE 20...																																0,00		€ -
DICEMBRE 20...																																0,00		€ -
GENNAIO 20...																																0,00		€ -
FEBBRAIO 20...																																0,00		€ -
MARZO 20...																																0,00		€ -
APRILE 20...																																0,00		€ -
MAGGIO 20...																																0,00		€ -
GIUGNO 20...																																0,00		€ -
LUGLIO 20...																																0,00		€ -
AGOSTO 20...																																0,00		€ -
SETTEMBRE 20...																																0,00		€ -
OTTOBRE 20...																																0,00		€ -
NOVEMBRE 20...																																0,00		€ -
DICEMBRE 20...																																0,00		€ -
GENNAIO 20...																																0,00		€ -
FEBBRAIO 20...																																0,00		€ -
MARZO 20...																																0,00		€ -
APRILE 20...																																0,00		€ -
MAGGIO 20...																																0,00		€ -
GIUGNO 20...																																0,00		€ -
LUGLIO 20...																																0,00		€ -
AGOSTO 20...																																0,00		€ -
SETTEMBRE 20...																																0,00		€ -
OTTOBRE 20...																																0,00		€ -
NOVEMBRE 20...																																0,00		€ -
DICEMBRE 20...																																0,00		€ -
TOTALE ORE LAVORATE:																	0,00		€ -															

(*) Il costo orario si determina dividendo il costo annuo solare (come certificato dalla Divisione Stipendi) per il monte ore annuo.

Informativa sul Trattamento dei Dati Personali (Art. 11 convenzione AIFA-regione)

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "Regolamento"), l'Agenzia italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare del trattamento (di seguito anche "Titolare"), rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso le rendicontazioni delle attività finanziate. I dati personali conferiti attraverso la compilazione del presente Modello saranno trattati dal Titolare esclusivamente per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o in connessione all'esercizio di pubblici poteri, sulla sola base di norme di legge o, nei casi previsti dalla legge, di regolamento.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria, in ragione della natura obbligatoria del relativo trattamento. I dati personali saranno trattati, anche attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati e adeguatamente istruiti, e potranno essere trattati anche da enti esterni, pubblici e privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del Regolamento, responsabili del trattamento. Potranno inoltre essere comunicati ad altre Autorità Pubbliche e Pubbliche Amministrazioni, per l'adempimento di obblighi di legge o regolamento e non saranno oggetto di trasferimenti al di fuori dell'Unione Europea.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento). L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzionegenerale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.

Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali (ai sensi dall'articolo 77 del Regolamento) ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie (ai sensi dell'articolo 79 del Regolamento).

Luogo e data

Firma del richiedente