

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 403 DEL 10/03/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott. EDDI FREZZA

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE : "REGISTRO ITALIANO SCLEROSI MULTIPLA E PATOLOGIE CORRELATE –STUDIO RETROSPETTIVO, MULTICENTRICO, NO PROFIT DI RACCOLTA DATI PER VIA ELETTRONICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA - REGISTRO SM002".

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2023 Numero Proposta: 300/23

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla – FISM e l'Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, sono Promotori dello studio “Registro Italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 002 Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla” e che allo scopo hanno costituito la specifica “Unità di Ricerca FISM – UNIBA”;
- con deliberazione adottata in data odierna, è stato autorizzato lo Studio “Registro Italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 001 Studio non interventistico, prospettico di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla” sempre promosso da FISM e l'Università degli Studi Aldo Moro di Bari costituiti nella suindicata specifica “Unità di Ricerca FISM – UNIBA”;
- con nota pervenuta al ns prot. 1886 del 10/01/2023, l'Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – IRCSS, incaricato e autorizzato dalla suddetta “Unità di Ricerca FISM – UNIBA”, quale struttura tecnica operativa, ha richiesto al CESC di Vicenza la pertinente autorizzazione alla conduzione dello studio clinico “Registro italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 002 Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla” presso l'ULSS 7 e, in particolare, presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso, inviando la relativa documentazione

SCHEMA STUDIO CLINICO

Titolo	“Registro italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 002 Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla
Strutture interessate	U.O.C. Neurologia dell’Ospedale Alto Vicentino di Santorso
Sperimentatore Principale	Dr.ssa Simona Carella Dirigente Medico presso U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso
Co sperimentatore	Dr. Roberto Bombardi- Dirigente Medico nonché Direttore dell’U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso
Promotore	la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla – FISM e l’Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso che allo scopo hanno costituito la specifica “Unità di Ricerca FISM – UNIBA” che hanno allo scopo costituito la specifica “Unità di Ricerca FISM – UNIBA”

- con nota al prot. 3951 del 17/01/2023 la dr.ssa Simona Carella, Dirigente Medico presso U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso, Centro Sclerosi Multipla di ULSS 7, ha chiesto la valutazione e l’autorizzazione allo svolgimento dello studio di cui sopra, con contestuali nulla osta e individuazione quale co – sperimentatore, del proprio Responsabile, il dr. Roberto Bombardi, Direttore dell’U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso;

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione prevista dalla Deliberazione n. 1684 del 09/09/2022, considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore, ha verificato la fattibilità locale della ricerca sopra; nella seduta del 31/01/2023, come da nota prot. 8845 dell’1/02/2023;
- il N.R.C. ha poi trasmesso, con nota prot. 9130 dell’1/02/2023, al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) la documentazione necessaria per acquisirne il relativo parere;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), in occasione della seduta del 14/02/2023 ha espresso, all’unanimità, il proprio parere favorevole (ns. prot. n. 19848 del 6/03/2023) per la conduzione dello studio presso l’U.O.C. Neurologia dell’Ospedale Alto Vicentino di Santorso, richiamando la necessità di osservare quanto segue “ *si evidenzia che alla luce del vigente quadro normativo in materia di privacy (disposizioni del G.D.P.R. Europeo 2016/679 e del D.lgs. 196/2003 come novellato dal D.lgs. 101/2018 e come suffragate dai Pronunciamenti più recenti dell’Autorità Garante) è necessario ottenere uno specifico consenso informato scritto del paziente sia per la fase prospettica che per la fase retrospettiva. Se tale consenso non è in alcun modo acquisibile (è il caso dei pazienti deceduti), per poter inserire nello studio i dati di tali pazienti rispetto ai quali manca il consenso, è necessario che il promotore ottenga l’autorizzazione preventiva del Garante Privacy tramite procedura di “Consultazione Preventiva” ai sensi dell’articolo 110 del Codice della privacy e dell’articolo 36 del GDPR*”;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, multicentrico, retrospettivo che coinvolge, 140 Centri, come risulta dal Protocollo, allegato alla presente proposta di deliberazione, di cui è parte integrante e sostanziale;
- lo scopo principale dello studio retrospettivo è quello di recuperare, attraverso il database informatico presente in reparto, un set di dati relativo ai pazienti afferenti al centro.

- questi dati, resi anonimizzati e criptati, andranno ad alimentare il “Registro Italiano Sclerosi Multipla” (Registro SM001), studio già autorizzato con deliberazione adottata in data odierna;
- trattandosi di uno studio osservazionale, la prescrizione dei farmaci è parte della normale pratica clinica e le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente del centro;
- non sono previsti costi aggiuntivi nè sono previsti compensi per gli sperimentatori.

Per quanto sopra, il Direttore dell’U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo svolgimento dello studio clinico dal titolo “Registro italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 002 Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla”, presso l’U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso, sotto la Responsabilità della dr.ssa Simona Carella, Dirigente Medico presso l’U.O.C. sopra citata

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l’avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), in occasione della seduta del 14/02/2023, ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico “Registro italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate – Registro SM 002 Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla”, con richiamo espresso in ordine ai vigenti obblighi in materia di consenso del paziente;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità della dr.ssa Simona Carella Dirigente Medico dell’U.O.C. Neurologia dell’Ospedale di Santorso;

3. di dare atto che la dr.ssa Simona Carella e il Co-sperimentatore nonché Direttore dell'U.O.C. Neurologia, il dr. Roberto Bombardi, Dirigenti Medici della struttura sopra citata, sono autorizzati a svolgere l'attività di ricerca durante l'attività istituzionale, come previsto dall'art.15 co 2 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche, adottato con deliberazione n. 1477 del 5/08/2022;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni, dalle norme di buona pratica clinica (GCP), nonché dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale;
5. di precisare che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS7 Pedemontana;
6. di dare atto che ai sensi dell'art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l'interruzione anticipata di uno studio, con l'indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti;
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se prevista;
7. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

REGISTRO ITALIANO SCLEROSI MULTIPLA E PATOLOGIE CORRELATE
Studio retrospettivo, multicentrico, no profit di raccolta dati
per via elettronica dei pazienti affetti da sclerosi multipla

Titolo breve REGISTRO SM002

Versione 3 - 25 Febbraio 2021

Ente promotore e coordinatore dello studio

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus e Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso che hanno allo scopo costituito la specifica "Unità di Ricerca FISM-UNIBA"

Finanziatore

Progetto finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus

Comitato Scientifico

Il Comitato Scientifico è composto da 1 rappresentante UNIBA, 1 rappresentante FISM, 1 rappresentante Istituto Mario Negri IRCC, 1 rappresentante Società Italiana di Neurologia-SM, 3 eletti dai centri Clinici partecipanti al progetto. È inoltre facoltà per l'Ente Promotore, FISM e UNIBA, di avvalersi nella composizione del Comitato Scientifico per la finalità del progetto di uno o più esperti.

Prof.ssa Maria Trojano (Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi Aldo Moro, Bari, "Presidente"); Prof. Mario Alberto Battaglia (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova, "Vice-presidente"); Dr. Marco Capobianco (Centro di Riferimento Regionale per la SM (CRESM) – SCDO Neurologia – AOU San Luigi, Orbassano, "Rete dei centri SM"); Prof.ssa Maura Pugliatti (Centro Di Servizio E Ricerca Sulla Sclerosi Multipla AOU Di Ferrara, Ferrara, "Rete dei centri SM"); Dr.ssa Monica Ulivelli (UOC Neurologia e Neurofisiologia Clinica – Università degli Studi di Siena, Siena "Rete dei centri SM"); Dr.ssa Paola Mosconi (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, "Rappresentante IRFMN"); Prof. Francesco Patti (Centro Sclerosi Multipla AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania "Rappresentante Società Italiana Neurologia"); Prof.ssa Maria Pia Amato (Centro Sclerosi Multipla AOU Careggi, Firenze, Rappresentante "Esperto"); Dr. Roberto Bergamaschi (Centro

Interdipartimentale Sclerosi Multipla, Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia, "Esperto/Segretario"); Prof. Giancarlo Comi (Direttore Dipartimento di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, "Esperto").

Struttura Tecnico Operativa

Dr. Paola Mosconi, Dr. Vito Lepore

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Struttura Amministrativa e di Coordinamento (SAC)

Dr. Michela Ponzio

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

CONTATTI

Promotore

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla-FISM Onlus in persona del Prof. Mario Alberto Battaglia

Email: m.a.battaglia@aism.it

Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso in persona della Prof.ssa Maria Trojano

Email: maria.trojano@uniba.it

Comitato Scientifico

Prof.ssa Maria Trojano (Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi Aldo Moro, Bari),

Email: maria.trojano@uniba.it

Struttura Tecnico Operativa (STO)

Dr.ssa Paola Mosconi, Dr. Vito Lepore (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS),

Email: paola.mosconi@marionegri.it; vito.lepore@marionegri.it

Supporto informatico

Dr.ssa Donatella Corrado, Ing. Antonio D'Ettorre,

Email: donatella.corrado@gmail.com; ing.antonio.dettorre@gmail.com

Analisi statistica

Dr. Valter Torri, Dr.ssa Cristina Bosetti (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS),

Email: cristina.bosetti@marionegri.it

Assistente di Ricerca STO

Sig.ra Guya Sgaroni (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS)

Email: smregistro@marionegri.it

Struttura Amministrativa e di Coordinamento (SAC)

Dr.ssa Michela Ponzio (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla)

Email: michela.ponzio@aism.it;

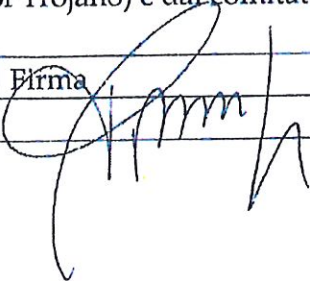
Segreteria SAC

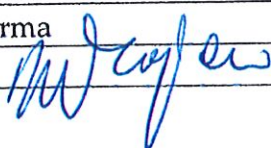
Sig.ra Luciana Lunadei (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla)

Email: registroitalianosm@aism.it

ACCORDO A PRENDERE PARTE ALLO STUDIO

Questo protocollo di studio è stato rivisto e approvato dai rappresentanti degli Enti promotore (prof Battaglia e prof Trojano) e dal comitato scientifico (prof Trojano)

Nome	Firma	Data
Prof Mario Alberto Battaglia		25/02/2021

Nome	Firma	Data
Prof. Maria Trojano		25/02/2021

FIRMA DELLA SPERIMENTATORE

Ho letto e approvato i contenuti di questo protocollo

Nome	Firma	Data

SINOSSI

I registri di patologia sono sistemi attivi di raccolta sistematica di dati anagrafici e sanitari e hanno lo scopo di registrare e caratterizzare tutti i casi di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita.

La sclerosi multipla registra circa 2000 nuovi casi ogni anno, nella maggioranza diagnosticati tra i 20 e i 40 anni con un approccio terapeutico e assistenziale multidisciplinare che ancora non è finalizzato alla guarigione della persona colpita da sclerosi multipla. In Italia sono già presenti esperienze di reti collaborative di centri per la diagnosi e la cura della sclerosi multipla e, sulla base di una serie di significative esperienze, si propone un progetto di ricerca volto a sviluppare il "Registro Italiano Sclerosi Multipla".

Al fine di completare e arricchire la casistica del set di dati raccolti con il Registro Italiano Sclerosi Multipla è importante poter disporre anche dei dati retrospettivi relativi ai pazienti in carico al centro, in genere raccolti su supporto informatico. Questi dati, resi anonimi e criptati, andranno ad alimentare il "Registro Italiano Sclerosi Multipla" di cui parallelamente, con altro protocollo, si è chiesto autorizzazione.

Il progetto è promosso dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus e Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso che hanno allo scopo costituito la specifica "Unità di Ricerca FISM-UNIBA" ed è sostenuto dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus.

Il progetto prevede la collaborazione di più di 140 centri sclerosi multipla e si propone di:

- fornire informazioni rilevanti sulla storia naturale della malattia e sulla sua evoluzione nel tempo,
- fornire dati epidemiologici, sociali e assistenziali,
- individuare fattori prognostici,
- studiare condizioni rare.

Una struttura tecnico operativa in capo all'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano ha funzioni di coordinamento delle attività del progetto.

FISM e UNIBA nella costituita Unità di Ricerca sono titolari dei dati si impegnano a condividerli con i centri partecipanti e a pubblicare i risultati in modo da dare piena e tempestiva informazione alla comunità scientifica e alle persone con sclerosi multipla.

RAZIONALE E STORIA DEL PROGETTO	7
OBIETTIVI DEL PROGETTO	8
DISEGNO DELLO STUDIO	8
ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	9
ANALISI STATISTICA	11
ASPETTI ETICI	11
REFERENZE	13
TABELLA 1	14

Razionale e storia del progetto

I registri di patologia sono sistemi attivi di raccolta sistematica di dati anagrafici e sanitari e hanno lo scopo di registrare e caratterizzare tutti i casi di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita. Durante gli ultimi anni è andato notevolmente aumentando l'interesse per la potenzialità di questi grandi database nello studio delle malattie croniche [1]. A livello europeo ad oggi i registri sono considerati importanti strumenti per coordinare e omogeneizzare dati e modalità assistenziali. I registri sono, infatti, uno strumento di grande utilità per seguire la storia naturale della malattia, per valutare indicatori di salute, per la pianificazione sanitaria e per favorire la ricerca scientifica anche attraverso l'implementazione e lo sviluppo di nuovi studi su coorti selezionate di pazienti [2, 3]. Inoltre, l'adozione nella pratica quotidiana di strumenti informatici nei quali trasferire i dati dei pazienti consente una più agevole e completa ricognizione di tutte le persone con una determinata condizione, ad esempio la sclerosi multipla, consentendo ai clinici un più facile accesso a tutte le informazioni utili a garantire ai pazienti una migliore assistenza [4]. Ad oggi, numerosi sono gli esempi riportati in letteratura di registri di patologia [1, 5-9].

La sclerosi multipla (SM) registra circa 2000 nuovi casi ogni anno (Bilancio Sociale AISM 2014 <http://bilanciosociale.aism.it/wp-content/uploads/2014/05/AISM-Bilancio-2014.pdf>), sulla base delle ultime rilevazioni effettuate dalle Regioni attraverso l'utilizzo dei dati correnti, tale stima è destinata a raggiungere i 2500/3000 casi all'anno. Nella maggioranza dei casi la SM è diagnosticata tra i 20 e i 40 anni con un approccio terapeutico e assistenziale multidisciplinare che ancora non è finalizzato alla guarigione della persona colpita da SM. In Italia sono già presenti esperienze di reti collaborative di centri per la diagnosi e la cura della SM, nonché associazioni di pazienti organizzate per sostenere la ricerca, fornire informazione alle persone con SM e sostenere diritti e interessi dei pazienti. Prima fra tutte l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM Onlus) e la Fondazione ad essa collegata (FISM Onlus).

Una importante esperienza di rete collaborativa tra centri specializzati nel trattamento della SM sul territorio italiano [8-10] è rappresentata dall'Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN), promossa nel 2001 dalla Fondazione Cesare Serono [7]. L'MSDN rappresentava un network rivolto all'utilizzo di un database condiviso che raccoglieva i dati, aggregati ed anonimizzati, dei pazienti afferenti ai più importanti centri SM del territorio italiano. Successivamente è stato sviluppato il progetto denominato iMedWeb che rappresenta l'evoluzione dell'MSDN ed è nato per l'esigenza di condividere le informazioni raccolte ed utilizzarle all'interno di progetti di ricerca specifici, contribuendo così alla crescita della diffusione delle conoscenze scientifiche in materia di SM. Il database iMedWeb in questi anni ha contribuito ad accrescere le conoscenze sulla SM con diverse pubblicazioni [10-13].

Ulteriori esperienze di reti collaborative tra centri a livello regionale sono stati l'istituzione, nel 2004 per delibera regionale (n° 711 del 20/07/2004) e nel 2010

promosso dalla FISM, rispettivamente dei registri sclerosi multipla toscano e ligure. Queste iniziative si proponevano di creare un'infrastruttura per ricerche di epidemiologia, finalizzate alla descrizione della distribuzione dei bisogni assistenziali e sociali nel territorio toscano e ligure corredato da un set di dati clinici di base. I registri toscano e ligure utilizzano un software dedicato, accessibile via web, di proprietà della FISM, appositamente sviluppato da una azienda informatica specializzata in servizi per la sanità. Questo sistema è preposto alla raccolta, l'analisi e la gestione delle informazioni di natura anagrafica, clinica e sanitaria dei pazienti affetti da SM.

Nel solco di queste significative esperienze, nel 2015 la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla e l'Università degli Studi Aldo Moro di Bari hanno costituito una specifica Unità di Ricerca al fine di sviluppare un vero e proprio "Registro Italiano Sclerosi Multipla". La finalità del progetto è di far confluire tutte le iniziative ad oggi esistenti sul territorio italiano (registri regionali, database locali) perché si sviluppi un registro italiano di malattia sulla SM permanente nell'interesse della comunità delle persone con SM e dei centri clinici, oltre che delle istituzioni nazionali e regionali.

In questo contesto è auspicabile poter recuperare, e riunire in un unico registro, i dati raccolti negli anni in questi centri.

Obiettivi del progetto

L'obiettivo dello studio retrospettivo è quello di recuperare, attraverso il database informatico presente in reparto, un set di dati relativo ai pazienti afferenti al centro. Questi dati, resi anonimizzati e criptati, andranno ad alimentare il "Registro Italiano Sclerosi Multipla" di cui parallelamente, con altro protocollo, si è chiesto autorizzazione a codesto comitato etico.

Considerato che i dati sono stati raccolti negli anni dal centro, la loro disponibilità permetterà di aumentare la rappresentatività del campione presente nel "Registro Italiano Sclerosi Multipla", senza disperdere il valore dei dati già raccolti. La rappresentatività e la numerosità dei casi raccolti in un registro nazionale permetteranno chiaramente analisi più complete e aderenti alla realtà assistenziale, nonché la possibilità di uno studio più accurato della storia naturale della malattia, di dati epidemiologici, sociali e assistenziali.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, multicentrico, sulla storia clinica della SM nella pratica corrente che utilizza una rete di centri sclerosi multipla sul territorio italiano. In genere i dati dei soggetti con SM sono stati raccolti in una cartella informatica, per alcuni centri identificabile come cartella IMed, per altri con altro supporto elettronico. Ogni centro attraverso una operazione di tipo informatico recupererà dal database di reparto i dati relativi al set di dati e li trasferirà nel database del "Registro Italiano Sclerosi Multipla". Durante il trasferimento dei dati

verrà prodotto un formato cifrato privo di tutti i dati che potrebbero consentire l'identificazione del paziente.

I responsabili e gli incaricati all'immissione e trattamento dei dati, a seconda delle scelte effettuate dai singoli centri, sono stati medici, personale paramedico o amministrativo. Tutti hanno comunque operato sotto la supervisione e autorizzazione del Responsabile del Centro Clinico ovvero del Titolare dei dati.

FISM Fondazione Italiana Sclerosi Multipla è titolare del Registro Italiano Sclerosi Multipla, mentre ogni singolo centro è titolare responsabile della gestione dei propri dati, non ancora anonimizzati, raccolti e custoditi su supporti informatico.

Il Comitato Scientifico del progetto ha discusso e approvato un set di dati che potranno alimentare un database nazionale di raccolta dati. L'elenco delle variabili è riportato in tabella 1.

Ogni centro partecipante - attraverso la cartella clinica elettronica iMed o altro sistema di raccolta dati - si farà carico della trasmissione dei dati dei soggetti già afferenti al centro. Per ogni soggetto saranno trasferite solo le informazioni del set di dati. Localmente sono disponibili nome e cognome del soggetto e suo codice fiscale; questi dati rimarranno in carico al centro, mentre il sistema di trasmissione dei dati iMedWeb (www.imedweb.it) consente l'estrazione dei dati raccolti in formato MSML (.XML) producendo un formato cifrato privo di tutti i dati che consentono l'identificazione del paziente.

Criteri di Inclusione

Sono inclusi nel registro tutti i pazienti con età superiore a 18 anni con diagnosi definita o diagnosi possibile di Sclerosi Multipla (e patologie correlate), e pazienti con diagnosi di Sindrome Clinicamente Isolata [CIS, Clinically Isolated Syndrome, si intende episodio neurologico (sintomo o segno), che duri almeno 24 ore e che sia compatibile con malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale] seguiti presso il centro Sclerosi Multipla e le malattie dello spettro Neuro Mielite Ottica (NMOSD) e quelle associate alla presenza di anticorpi anti-MOG (MOGAD).

Criteri di Esclusione

Nessuno.

Organizzazione dello studio

All'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano, quale struttura tecnico operativa incaricata dall'Unità di Ricerca FISM – UNIBA è affidato il coordinamento delle attività necessarie per la gestione e lo sviluppo del database e delle relative applicazioni per la creazione del Registro Italiano Sclerosi Multipla.

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, ha le seguenti responsabilità:

- coordinamento dei centri aderenti al progetto, estrazione dati, analisi dati e analisi della loro qualità, analisi descrittiva del campione raccolto (variabili socio-demografiche e cliniche) con aggiornamento periodico, analisi statistiche concordate con il Comitato scientifico, reportistica e pubblicazione dati,
- gestione del server centrale che ospita la Web application iMedWeb, la Web Application e il database aggregato,
- attività di backup dei dati custoditi sul server e adozione delle opportune misure di sicurezza per la tutela dei dati.

Durata dello studio

Trattandosi di studio retrospettivo verranno scaricati i dati dei pazienti visti dal centro nel periodo precedente la sottomissione del protocollo prospettico "Registro Italiano Sclerosi Multipla" (Versione 1 – 4 aprile 2016).

Modalità di raccolta dei dati

Sono previste le seguenti modalità di raccolta dei dati:

- cartella clinica elettronica iMed per i centri già provvisti di tale software e per tutti i centri che ne facciano richiesta,
- export dei dati relativi in formato standard per i centri provvisti di sistemi informatici diversi dalla cartella clinica elettronica iMed,
- attraverso piattaforma web sicura, protetta, dedicata al Registro italiano sviluppata ad hoc [<https://registroitalianosm.it/index.php?page=areariservata> area riservata ai centri].

Non è prevista la raccolta dati su materiale cartaceo.

Qualità dei dati

Ogni centro partecipante sarà oggetto di periodiche valutazioni della qualità dei dati forniti relative sia a dati mancanti che incongruenti. Ogni centro riceverà dei report personalizzati sulle proprie performance e periodiche serie di queries verranno inviate ai centri per il recupero dei dati mancanti o incongruenti. Il centro si farà carico di verificare i dati e apportare le opportune correzioni. Il dato di ogni singolo centro verrà confrontato con quello della casistica generale per posizionare le attività del centro.

La FISM ha inoltre messo a disposizione di questo studio per il biennio di avvio del progetto, e anche per il prosieguo - in ragione delle specifiche esigenze e in ogni caso compatibilmente con la dotazione finanziaria e le capacità organizzative della Fondazione, 14 assistenti di ricerca che, dopo un percorso di formazione, sono stati dislocati in 13 regioni per seguire nel dettaglio il progetto in un gruppo di centri partecipanti.

Analisi Statistica

Il progetto prevede la raccolta dei dati e l'analisi descrittiva del campione raccolto. Tutte le variabili raccolte, da quelle socio-demografiche a quelle cliniche, saranno dettagliatamente descritte con statistiche adeguate. La descrizione avverrà, in linea generale, riportando:

- per le variabili continue, parametri di tendenza centrale (media e mediana) e di dispersione (deviazione standard, min-max, Q1-Q3),
- per le variabili categoriche: frequenza assoluta e percentuale.

Aspetti etici

I dati saranno trasmessi in maniera anonima e i pazienti saranno identificati da un codice al fine di garantire la tutela della privacy in accordo al D.Lgs 196/2003 e della Del n 52 del 24 luglio 2008. Pertanto il centro coordinatore non potrà in nessun modo risalire alla generalità del paziente, soltanto il responsabile di ogni singolo centro potrà risalire all'identità del singolo paziente.

Consenso informato e autorizzazione al trattamento dei dati

Considerate le finalità della ricerca in oggetto si cercherà per quanto possibile di chiedere a tutti i pazienti SM in carico al centro di esprimere il proprio consenso informato nel corso di una visita di controllo nell'ambito del normale percorso assistenziale. Pur tuttavia questo processo può risultare lungo, difficile e dispendioso nel tempo tenuto conto del numero elevato dei soggetti, delle possibili difficoltà nel rintracciare i soggetti, delle caratteristiche del follow-up della malattia e impossibile per numerosi soggetti perché non più rintracciabili o perché hanno abbandonato il centro.

Dato che, per le finalità scientifiche del progetto, è necessario avere un quadro di riferimento quanto più completo possibile in termini di significatività dei risultati, sarà necessario utilizzare anche dati dei pazienti che non hanno dato il consenso.

Pertanto, nel caso di pazienti non rintracciabili o persi al follow-up all'esito di ogni possibile sforzo compiuto per rintracciarli, sulla base dell'Autorizzazione n. 9/2014 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 11 dicembre 2014 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 301 del 30 dicembre 2014) si procederà al trattamento dei dati personali in assenza di consenso.

Responsabilità del promotore

Il promotore dello studio è responsabile per l'implementazione di tutte le attività necessarie per la corretta conduzione e gestione dello studio.

Proprietà dei dati e regole delle pubblicazioni

FISM e UNIBA nella costituita Unità di Ricerca sono titolari, in regime di comunione, per conto e nell'interesse della rete dei centri clinici e delle persone con Sclerosi Multipla del database Registro Italiano Sclerosi Multipla ed hanno, quindi, il diritto

di estrazione e reimpiego dei dati, previsto dall'art. 102bis, legge 22 aprile 1941, n. 633.

Il promotore si impegna a condividerli con i centri partecipanti e a pubblicare i risultati in modo da dare piena e tempestiva informazione alla comunità scientifica e alle persone con sclerosi multipla. I dati potranno essere utilizzati per presentazioni scientifiche nazionali ed internazionali e per pubblicazioni su riviste scientifiche e divulgative.

Conservazione dei documenti originali

Il centro partecipante avrà cura di conservare e mantenere accessibili alle Autorità regolatorie, per un periodo di dieci anni dopo il termine dello studio, i seguenti documenti:

- copia del protocollo definitivo dello studio (ed eventuali emendamenti) approvato dalle Autorità Amministrative e dai Comitati Etici;
- copie delle autorizzazioni amministrative e delle autorizzazioni dei Comitati Etici con gli elenchi dei loro componenti;
- copie delle schede di raccolta dati, compreso consenso informato, quando disponibile.

Assicurazione

Data la natura retrospettiva dello studio non è richiesta alcuna copertura assicurativa.

Referenze

1. Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014.
2. Trojano M. Can databasing optimise patient care? *J Neurol*. 2004; 251 Suppl 5: v79-v82.
3. Myhr KM, Grytten N, Torkildsen Ø, et al. A need for national registries and international collaborative research in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012; 195: 1-3. doi: 10.1111/ane.12039.
4. Pugliatti M, Eskic D, Mikolčić T, et al. Assess, compare and enhance the status of Persons with Multiple Sclerosis (MS) in Europe: a European Register for MS. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012; (195): 24-30. doi: 10.1111/ane.12024.
5. Myhr KM, Grytten N, Torkildsen Ø, et al. The Norwegian Multiple Sclerosis Registry and Biobank. *Acta Neurol Scand*. 2015; 132 (199): 24-8. doi: 10.1111/ane.12427.
6. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(8): 671–676.
7. Trojano M, Paolicelli D, Lepore V, et al. Italian Multiple Sclerosis Database Network. *Neurol Sci*. 2006; 27 Suppl 5: S358-61.
8. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12, 769-74.
9. Viviani L, Zolin A, Mehta A, et al. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry: valuable lessons learned on how to sustain a disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9:81, doi:10.1186/1750-1172-9-81.
10. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. MSDN Study Group. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12(5): 578-85.
11. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 300-6.
12. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) Group. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 66(4): 513-20. doi:10.1002/ana.21757.
13. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. 2015; 138(Pt 11): 3275-86. doi: 10.1093/brain/awv260.

TABELLA 1 Registro SM: set di dati, individuato sulla base delle linee guida esistenti e delle indicazioni del Comitato Scientifico del Progetto Registro Italiano Sclerosi Multipla. Per dettagli sul tracciato record vedasi Allegato 1.

Identificativo Centro Clinico

CAMPO	SEZIONE/SOTTOSEZIONE SECTIONS/PAGES	REQUISITI	
Data di nascita	Identificazione	> di 1910 e < della Data inizio SM (nella sezione "anamnesi")	
Data inizio SM ⁽¹⁾	Profilo paziente / Anamnesi	Data di inizio < della data della "diagnosi confermata" di almeno 1 mese	
Sintomi d'esordio	Profilo paziente / Anamnesi	Devono essere specificati	
Data prima visita nel Centro	Profilo paziente / Anamnesi	Deve essere specificata	
Decorso	Valutazione neurologica	Se "Sindrome clinicamente isolata" non deve avere più di 1 riacutizzazione in "evento clinico". Se "recidivante-remittente" deve avere almeno 2 riacutizzazioni in "eventi clinici"	
	Valutazione neurologica	Almeno 1 valutazione completa di Decorso ed EDSS deve essere stata compilata negli ultimi 15 mesi (rispetto alla data dell'upload)	
EDSS	Valutazione neurologica	Se = 10 nessuna valutazione successiva e deve essere selezionata la casella "deceduto"	
SEZIONE	SOTTOSEZIONE	CAMPO	FREQUENZA DI AGGIORNAMENTO (MINIMO)
Profilo Paziente	Identificazione	Sesso Nazione di nascita Codice Fiscale (per criptazione) Città di nascita Città di residenza Educazione	Alla prima visita <i>N.B. nelle ultime versioni della cartella è necessario inserire il codice fiscale per ottenere una corretta criptazione del codice identificativo</i>
Profilo Paziente	Esordio - Diagnosi	Sintomi di esordio Progressione dall'esordio (se presente) Include Sindrome Radiologicamente	Alla prima visita

		Isolata (RIS)	
Profilo Paziente	<i>Esordio - Diagnosi</i>	Inizio della progressione (per indicare il decorso SP) ⁽²⁾ Diagnosi confermata ⁽³⁾ Classificazione di McDonald ⁽³⁾ Data diagnosi ⁽¹⁾	Alla prima visita o durante il follow-up
Profilo Paziente	<i>Anamnesi</i>	Familiare, Patologica Malattie concomitanti	Alla prima visita con aggiornamenti durante il follow-up
	<i>Anamnesi Gravidanze</i>	Specifica per fattori di rischio, gravidanze pregresse e attuale, tipo parto e anestesia allattamento, valutazione stato di salute feto-neonato	Alla prima visita con aggiornamenti durante il follow-up e al verificarsi dell'evento gravidanza
Valutazioni neurologiche	<i>EDSS</i>	Data della visita EDSS	Almeno ogni 6 mesi; All'inizio ed al termine di un trattamento specifico per SM; In occasione di relapse
Riacutizzazioni	<i>Relapses</i>	Data di inizio Sistemi funzionali colpiti Trattamento ricevuto ⁽⁴⁾ Corticosteroidi ⁽⁵⁾	Aggiornamento in base al verificarsi dell'evento
Trattamenti	<i>Specifico SM</i>	Nome del trattamento Data inizio Data fine (se pertinente) Causa interruzione (se	Alla prima immissione dati e successivamente in base al verificarsi dell'evento
	<i>Sintomatici</i>		

		pertinente)	
	<i>Segnalazione Eventi Clinici</i>	Data insorgenza evento, Descrizione (MedDRA), Esito, correlazione con farmaco	Aggiornamento in base al verificarsi dell'evento
		Sars-Covid 19	Modalità segnalazione Test molecolare Manifestazioni cliniche Anticorpi anti-SARS-COV2
	<i>Piano di Gestione del Rischio Clinico</i>	Registrazione esami raccomandati prima, inizio e follow up specifici per ciascun farmaco	Sulla base delle raccomandazioni delle Agenzie regolatorie (AIFA, EMA, FDA). Per farmaci specifici per SM ed eventuali sintomatici
Test Paraclinici	<i>Risonanza Magnetica</i>	Registrazione esame: Data, Presenza di lesioni in T1 captanti gde, Presenza di nuove lesioni o di lesioni aumentate di volume, Numero totale di lesioni in T2	Al basale per diagnosi al follow up per monitoraggio
Test Paraclinici	<i>Liquor</i>	Registrazione esame: Data, routine, bande oligoclonali, JC Virus	Al basale per inquadramento diagnostico
	<i>Potenziiali Evocati</i>	Registrazione esame: Data, PEV, PEA, PES, PEM	Al basale per diagnosi al follow up per monitoraggio
	<i>Esami di Laboratorio</i>	Registrazione	Sulla base delle

		esame: Data, routine, ematologici, virologici, immunologici, funz. Tiroidea, test gravidanza	esigenze cliniche
Sezione patologie dello spettro della Neuromielite Ottica e quelle associate alla presenza di anticorpi anti-MOG			
VARIABILI DA INTEGRARE NELLE SEZIONI	Esordio	Neurite Ottica, Mielite, Sindrome dell'Area Postrema, Sindrome Diencefalica Acuta, Sindrome Cerebrale Acuta con lesioni encefaliche tipiche di NMOSD, Sindrome Troncoencefalica Acuta, ADEM, Meningoencefalite, Altro	
	Diagnosi	NMOSD AQP4-positiva, NMOSD AQP4-negativa, MOG-Associated Disorder, Altro	
	Visita	Acuità visiva, campo visivo, senso cromatico, altro, presenza spasmi spinali	
	Esame liquor	Anticorpi anti-MOG	
	Riacutizzazioni	Correlazione con evento infettivo/vaccinazione Dettaglio su sintomo/i clinico/i: Neurite Ottica, Mielite, Sindrome dell'Area Postrema, Sindrome Diencefalica Acuta, Sindrome Cerebrale Acuta con lesioni encefaliche tipiche di NMOSD, Sindrome Troncoencefalica Acuta, ADEM, Meningoencefalite, Altro	
	Risonanza Magnetica	RM per orbite / Presenza di enhancement periottico Ulteriori dettagli su: Sede, lateralità e numero di lesioni Gd+a livello di Nervo Ottico, Chiasma, Tratto Ottico, Tronco Encefalo, Diencefalo, Encefalo, Midollo Spinale	
	Tomografia ottica computerizzata (OCT) da aggiungere referto per ciascun occhio	RNFL (alterato/normale), GCIP (alterato/normale)	
	Esami di laboratorio	Per Ac anti AQP4 ed anti MOG su titolo anticorpale e metodica utilizzata; per tipizzazione linfocitaria	

		CD3/4/8/19/20/27 NK; per dosaggio immunoglobuline IgG, IgM, IgA
Campo codice Studio		Per indicare pazienti inseriti in protocolli sperimentali

(1) *Nel caso non sia possibile risalire ad una data precisa si prega di procedere come segue: arrotondare al giorno 15 in caso di mancanza del dato giorno del mese; utilizzare il mese luglio nel caso non sia possibile risalire al mese esatto.*

(2) *Quando si inserisce la data di inizio progressione alla fase SP si prega di procedere come segue: inserire la data presunta dell'esordio della progressione; inserire una valutazione neurologica con punteggio EDSS in corrispondenza della stessa data; inserire una valutazione neurologica con punteggio EDSS sei mesi dopo l'inizio della progressione. Si ricorda, che la progressione deve corrispondere alla conferma di un aumento dell'EDSS confermato nel tempo (minimo 6 mesi).*

(3) *Specificare la diagnosi in base alla Classificazione di McDonald 2010.*

(4) *Specificare se è stato effettuato trattamento steroideo per la relapse.*

(5) *Se effettuato trattamento steroideo indicare il tipo e la durata del trattamento. Per cercare di uniformare i dati nazionali si prega di utilizzare il nome del principio attivo utilizzato. Una volta inserito l'eventuale trattamento steroideo la cartella elettronica genererà automaticamente un campo trattamento nella sezione "Trattamenti". Nella sezione "Trattamenti" si prega di specificare il dosaggio utilizzato.*