

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Deliberazione n. 604

del. 11-06-18

Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e Neurofisiopatologia e la Almirall S.p.A. per lo svolgimento di uno studio spontaneo dal titolo: "Effetti del delta 9 tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®) on paraclinical and biochemical parameters in patients affected by multiple sclerosis".
Sperimentatore principale Prof. Paolo Ragonese

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
--	---

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Dirigente Amministrativo :

Il Commissario

Dott. Fabrizio De Nicola

Nominato con D.A. n. 392/2017

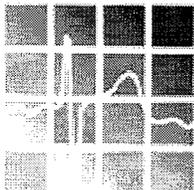
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal

D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo dott. Fabrizio Di Bella

e del Direttore Sanitario Dott. Maurizio Montalbano

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**

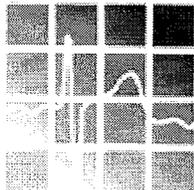


Delibera n. 607 del 11-06-18

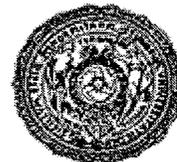
IL COMMISSARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta dell'11.04.2018 relativamente allo svolgimento di uno studio spontaneo dal titolo: "Effetti del delta 9 tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®) on paraclinical and biochemical parameters in patients affected by multiple sclerosis". Sperimentatore principale Prof. Paolo Ragonese;

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**

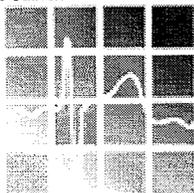


DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e Neurofisiopatologia e la Almirall S.p.A. per lo svolgimento di uno studio spontaneo dal titolo: "Effetti del delta 9 tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®) on paraclinical and biochemical parameters in patients affected by multiple sclerosis". Sperimentatore principale Prof. Paolo Ragonese

La Convenzione avrà validità soltanto dopo la sottoscrizione della necessaria copertura assicurativa allo Studio

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario
Dott. Maurizio Montalbano

Il Commissario
Dott. Fabrizio De Nicola

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>17-06-18</u> e fino al <u>01-07-18</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

CONVENZIONE TRA
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" -
DIPARTIMENTO DI EMERGENZA URGENZE E NEUROSCIENZE - SEDE PALERMO
E LA SOCIETÀ ALMIRALL S.P.A. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER
L'ESECUZIONE DELLO STUDIO SPONTANEO
"Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®) in
Combination with Exercise in Patients Affected by Multiple Sclerosis"

PREMESSO

- (A) Che l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo ha promosso lo studio clinico denominato *"Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®) in Combination with Exercise in Patients Affected by Multiple Sclerosis"*, che implica l'impiego del Prodotto dell'Azienda Farmaceutica (THC:CBD 1:1 soluzione oromucosale, Appendice 1) come di seguito definito (tale progetto di ricerca sarà definito nel prosieguo lo "Studio");
- (B) che tale Studio si qualifica come Studio non commerciale ai sensi del Decreto Ministeriale del 17 Dicembre 2004, avendo quale finalità la valorizzazione della pratica clinica con riferimento al trattamento della sintomatologia della sclerosi multipla;
- (C) che l'Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, nella propria qualità di promotore dello Studio non commerciale, è interessata ad ottenere dall'Azienda Farmaceutica, senza che ciò influisca sull'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello Studio, un contributo economico ai fini della conduzione dello Studio;
- (D) che l'Azienda Farmaceutica ritiene che lo Studio rappresenti un contributo importante alla conoscenza clinica e ha accettato di supportare l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, in relazione alla conduzione dello Studio, alle condizioni specificate di seguito e senza altri tipi di coinvolgimento nella conduzione e gestione dello Studio;
- (E) che il protocollo dello Studio è allegato alla presente Convenzione (Appendice 2);
- (F) che lo Studio ha già ottenuto pareri favorevoli del Comitato Etico, informato del contributo dell'Azienda Farmaceutica art. 2 comma 6 D.M. 17/12/2004, e dell'Autorità Competente (Appendice 3), in conformità alla vigente normativa^(1, 2, 3), e che la ricerca clinica sui pazienti nell'ambito dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo può essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki", dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4/4/1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione;
- (G) che lo Studio deve essere effettuato in conformità alle normative nazionali e comunitarie applicabili agli studi spontanei e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica,

e deve altresì essere condotto in conformità alle GCP e, in osservanza della C.M. n. 6 del 02/09/2002.

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone”, con sede a Palermo, Via del Vespro, 127, P. IVA e C.F. 05841790826, rappresentata ai fini del presente atto dal Legale Rappresentante Dott. Fabrizio De Nicola; tel.: 09 16555210; mail: bioetica@policlinico.pa.it (di seguito per brevità “**AOUP Policlinico**”)

E

Almirall S.p.A., con sede a Milano, Via Messina, 38 Torre C, P. IVA e C.F. 06037901003, rappresentata dal Country Manager Dr. Alessandro Cappella e dal Medical & Market Access Director Dr. Paolo Giovanni Ferri (di seguito per brevità “**AZIENDA FARMACEUTICA**”)

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente Convenzione.

ART. 2 - REFERENTI DELLO STUDIO

L’**AOUP Policlinico** nomina quale Responsabile dello Studio richiamato in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Paolo Ragonese, Medico Neurologo, in qualità di Sperimentatore Principale, che può avvalersi della collaborazione di personale interno e/o esterno all’**AOUP Policlinico** da esso delegato, e può disporre degli impianti fissi e dei servizi esistenti presso la stessa, compatibilmente con lo svolgimento della normale attività istituzionale e con i regolamenti e le disposizioni vigenti nell’**AOUP Policlinico**.

Il Responsabile dello Studio per l’**AOUP Policlinico** informerà l’**AZIENDA FARMACEUTICA** sull’andamento dello Studio (Referente Dr. Paolo Manca) attraverso periodiche comunicazioni e provvederà a comunicare alla stessa, l’eventuale verificarsi, nel corso dello stesso, di eventi avversi o effetti collaterali gravi (Appendice 4), secondo quanto previsto dalle GCP e/o dalle ICH e/o dalle leggi applicabili e/o dai documenti specifici dello Studio.

ART. 3 - INIZIO STUDIO E NUMERO PAZIENTI

Lo Studio che avrà inizio a seguito dell’ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni, avrà la durata complessiva di circa un anno.

Presso il centro sperimentale dell’**AOUP Policlinico** saranno arruolati 30 pazienti entro i primi sei mesi di sperimentazione. Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero di pazienti previsti da protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell’**AOUP Policlinico** dovrà essere notificato al Comitato Etico e alle autorità competenti.

L’**AZIENDA FARMACEUTICA** non avrà alcuna responsabilità sullo Studio.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 L'*AZIENDA FARMACEUTICA* si impegna:

- (a) A parziale copertura dei costi derivanti e/o generati dallo Studio l'*AZIENDA FARMACEUTICA* corrisponderà all'**AOUP Policlinico** un importo pari a **25.000,00 (venticinquemila/00) €**, al netto delle imposte;
- (b) L'*AZIENDA FARMACEUTICA*, si impegna altresì a sottoscrivere in nome dell'**AOUP Policlinico**, una polizza RCT per la sperimentazione clinica ai sensi del DM 14 Luglio 2009.

Il contributo economico verrà versato secondo le seguenti modalità:

- (a) L'*AZIENDA FARMACEUTICA* verserà all'**AOUP Policlinico** il 32% dell'importo del contributo economico alla sottoscrizione della presente Convenzione, in modo tale da consentire all'**AOUP Policlinico** di avviare lo Studio. Tale importo sarà pari a 8.000,00 (ottomila/00) €;
- (b) L'*AZIENDA FARMACEUTICA* verserà il 28% del contributo economico, pari a 7.000,00 (settemila/00) €, al termine dell'arruolamento di tutti i pazienti previsti dal protocollo (orientativamente entro il mese di dicembre 2018) e comunque a circa sei mesi dall'avvio dello Studio come da comunicazione al Comitato Etico [rif. art. 3]);
- (c) L'*AZIENDA FARMACEUTICA* verserà il 40% del contributo economico, pari a 10.000,00 (diecimila/00) €, al ricevimento del report finale dello Studio (orientativamente entro il mese di settembre 2019).

Tali pagamenti sono subordinati a quanto riportato al punto 4.2

L'*AZIENDA FARMACEUTICA* potrà sospendere il pagamento delle *tranche* successive qualora subentrassero difficoltà nel reclutamento di pazienti per lo Studio, in particolare se a sei mesi dall'avvio dello Studio come da comunicazione al Comitato Etico [rif. art. 3] il tasso di reclutamento fosse inferiore del 50% rispetto a quello inizialmente indicato nel Protocollo. L'*AZIENDA FARMACEUTICA* non effettuerà alcun pagamento prima di aver ricevuto la corrispondente fattura dall'**AOUP Policlinico**.

Le fatture dell'**AOUP Policlinico** dovranno essere emesse a nome dell'*AZIENDA FARMACEUTICA* e indirizzate a: Almirall S.p.A., Via Messina, 38 Torre C, 20154 Milano, P. IVA e C.F. 06037901003, all'attenzione del Dr. Paolo Manca.

Le fatture dovranno fare riferimento alla presente Convenzione e al Protocollo di Studio. I pagamenti dovranno essere effettuati entro novanta giorni (90) giorni dalla ricezione di regolare fattura da parte dell'*AZIENDA FARMACEUTICA*. Per tutti i pagamenti dovrà essere indicato il numero di Partita IVA dell'**AOUP Policlinico** su ciascuna fattura e riportato il titolo del protocollo di studio.

I pagamenti verranno effettuati a mezzo bonifico bancario a beneficio di:
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo
Dipartimento di Emergenza Urgenze e Neuroscienze
Banca: BNL, sede via Roma, 291/307 – 90133 Palermo
IBAN: IT86P0100504600000000218030

SWIFT: VNLIITRR

- 4.2 **AOUP Policlinico** si impegna a notificare al Comitato Etico il contributo economico da parte dell'*AZIENDA FARMACEUTICA* e di produrre evidenza a quest'ultima ai sensi dell'art. 2 comma 6 del DM 17/12/2004.
- 4.3 La documentazione inerente lo Studio che rimarrà in possesso dell'**AOUP Policlinico** dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente.

ART. 5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

- 5.1 Ai sensi ed a tutti gli effetti della normativa vigente^(4,5) l'**AOUP Policlinico**, tramite il Responsabile dello Studio, è titolare del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione dello Studio oggetto della presente Convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati è il Responsabile dello Studio o Sperimentatore di cui al precedente art. 2.

L'**AOUP Policlinico** si impegna altresì ad autorizzare il Responsabile dello Studio a nominare, come propri incaricati del trattamento, eventuali co-sperimentatori. I dati personali degli Sperimentatori coinvolti nello Studio e comunicati all'*AZIENDA FARMACEUTICA* saranno oggetto di trattamento conformemente a quanto previsto dal Codice della privacy.

Il Responsabile dello Studio prima di iniziare lo Studio deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'**AOUP Policlinico** sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008). L'**AOUP Policlinico** si impegna a rispondere tempestivamente ad eventuali richieste avanzate da soggetti arruolati nello Studio relativamente al trattamento dei loro dati personali.

- 5.2 L'*AZIENDA FARMACEUTICA* potrà comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente⁽⁴⁾, i dati personali e sensibili degli Sperimentatori coinvolti ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative allo Studio. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. L'*AZIENDA FARMACEUTICA*, il Responsabile dello Studio ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti. Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente Convenzione.

ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione della presente Convenzione, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione della presente Convenzione.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia⁽⁴⁾.

Le Parti si impegnano, ciascuna per la parte di propria competenza, ad adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche sia organizzative imposte dalle norme applicabili per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione dello Studio contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.

Con riferimento ai propri dati personali, le Parti, debitamente informate in merito a quanto previsto dall'art. 13 del Codice della privacy, nonché ai sensi dell'art. 24 lett. b) del Codice stesso, danno espressa autorizzazione affinché i loro dati vengano reciprocamente trattati e/o comunicati, per le seguenti finalità:

- adempimento degli obblighi contrattuali;
- verifica del corretto adempimento degli obblighi contrattuali;
- amministrazione dei fornitori;
- gestione dei contratti, degli ordini, delle spedizioni e delle fatture;
- adempimento di obblighi di legge anche di natura fiscale e contabile;
- esigenze difensive.

ART. 7 – DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ , RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE

- 7.1 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa^(3,6) Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dallo Studio, lo Sperimentatore invierà il manoscritto all'*AZIENDA FARMACEUTICA* prima della sua sottomissione per la pubblicazione. L'*AZIENDA FARMACEUTICA* avrà 60 giorni (silenzio-assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche e valutare se all'interno della documentazione inviata sussistano o meno informazioni confidenziali. In caso affermativo il centro sperimentale, su richiesta dell'*AZIENDA FARMACEUTICA*, provvederà alla loro rimozione. Lo Sperimentatore potrà decidere se incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.
- 7.2 Tutti i diritti di proprietà intellettuale sui Risultati e sui Dati dello Studio saranno di titolarità dell'**AOUP Policlinico**. L'**AOUP Policlinico** si riserva il diritto di utilizzare i dati dello Studio e i risultati limitatamente a finalità interne e programmi di ricerca, ad esclusione di fini di lucro, marketing o sviluppo industriale e garantisce che tali dati e risultati non saranno utilizzati per attività commerciali, anche se di terzi. Al termine della Sperimentazione, l'**AOUP Policlinico** fornirà all'*AZIENDA FARMACEUTICA*, su base non esclusiva e non a fini commerciali, un report finale contenente i dati dello Studio in forma aggregata.

La Convenzione non prevede alcun trasferimento di proprietà intellettuale dall'*AZIENDA FARMACEUTICA* all'**AOUP Policlinico**, e in particolare alcun trasferimento di diritti di proprietà sui brevetti e/o sui marchi che proteggono il Prodotto in studio oggetto della sperimentazione, e/o sulle licenze che possono essere associate ad esse.

L'**AOUP Policlinico** non potrà comunque vantare alcun diritto sulla proprietà industriale del Prodotto, in particolare i brevetti e/o marchi che li proteggono. La Convenzione non prevede licenza di alcuna sorta in favore dell'**AOUP Policlinico** in relazione al futuro sviluppo, uso o vendita del Prodotto.

Lo Sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato dello Studio nel rispetto delle disposizioni vigenti, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale.

- 7.3 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente Convenzione.

ART. 8 - COPERTURA ASSICURATIVA

Come previsto dalle vigenti disposizioni di legge, viene garantita copertura assicurativa allo Studio [rif. art. 4.1].

ART. 9 - DECORRENZA DELLA CONVENZIONE

Le Parti convengono che la presente Convenzione avrà validità a decorrere dalla data di sottoscrizione della stessa e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'**AOUP Policlinico**. La data di termine dello Studio e chiusura centro è prevista indicativamente entro il mese di Settembre 2019.

Le Parti potranno modificare per iscritto e di comune accordo la data di termine della presente Convenzione in relazione all'andamento dell'arruolamento complessivo dei pazienti ed al raggiungimento degli obiettivi previsti.

ART. 10 - RECESSO – INTERRUZIONE ANTICIPATA

L'*AZIENDA FARMACEUTICA* si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla Convenzione stessa.

Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra Parte.

Ciascuna delle Parti della presente Convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente lo Studio per gravi e documentate inadempienze dell'altra Parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione dello Studio possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti.

Fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, la presente Convenzione si intenderà risolta di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora lo Studio non venga condotto in conformità al D. Lgs. 6.11.2007 n. 200, al D. Lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

ART. 11 - REGISTRAZIONE E BOLLI

La presente Convenzione è soggetta a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico dell'*AZIENDA FARMACEUTICA*.

ART. 12 - FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE

La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato Italiano. Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente Convenzione, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART. 13 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che la Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

ART. 14 - D.Lgs. 231/2001

In attuazione delle norme di cui al D. Lgs. 231/2001, le Parti confermano di aver preso visione dei rispettivi Codice Etici, accettandone integralmente il contenuto, condividendone i principi, impegnandosi ad osservarli ed a promuoverne l'osservanza tra i propri dipendenti e collaboratori ed associati.

ART. 15 - REGOLE DI TRASPARENZA

L'**AOUP Policlinico** dichiara di aver preso visione e di accettare la policy dell'**AZIENDA FARMACEUTICA** sulla trasparenza (<http://www.almirall.it/it/operatori-sanitari/trasparenza>) e conseguentemente consente all'**AZIENDA FARMACEUTICA** e/o alle sue Affiliate di impiegare, processare e trasferire a:

- altre Affiliate
- Farindustria, EFPIA e/o loro delegati
- qualsiasi altra terza parte che fornisce servizi di data management all'**AZIENDA FARMACEUTICA** e/o alle sue Affiliate sia in territorio Europeo che extra-Europeo le informazioni relative ai trasferimenti di valore all'**AOUP Policlinico** descritte in questo accordo.

Questo per permettere all'**AZIENDA FARMACEUTICA** di ottemperare alle norme di trasparenza dei trasferimenti di valore tra le industrie farmaceutiche, gli operatori sanitari e le organizzazioni sanitarie sancite dai Codici EFPIA e di Farindustria, utilizzando qualsiasi forma di comunicazione (inclusi report cartacei, comunicazioni elettroniche, i siti web dell'**AZIENDA FARMACEUTICA** e/o delle sue Affiliate o altre piattaforme).

Letto, approvato e sottoscritto in data 18 maggio 2018.

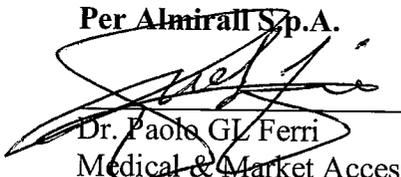
Per AOUP Policlinico


Dott. Fabrizio De Nicola
Legale Rappresentante

Per Almirall S.p.A.


Dr. Alessandro Cappella
Country Manager

Per Almirall S.p.A.


Dr. Paolo GL Ferri
Medical & Market Access Director

Per presa visione e accettazione


Prof. Paolo Ragonese
Il Responsabile dello Studio

Normativa di riferimento

- (1) D. Lgs. n. 211 del 24.06.2003
- (2) D. Lgs. n. 200 del 6.11.2007
- (3) DM del 21.12.2007 e aggiornamenti
- (4) D. Lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i.
- (5) Deliberazione del Garante della privacy (Del. 52 del 24/7/2008)
- (6) DM del 12 maggio 2006, e aggiornamenti
- (7) DM 14.07.2009
- (8) D. Lgs. 152/2006

Per il D. Lgs. n. 196/2003, gli articoli di riferimento sono, in particolare, il 29 e il 30

Appendici

L'Accordo contiene le seguenti appendici:

Appendice 1	THC:CBD 1:1, spray per mucosa orale <i>Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto</i>
Appendice 2	Protocollo di studio
Appendice 3	Autorizzazione Autorità Competenti
Appendice 4	Farmacovigilanza notifica eventi avversi

APPENDICE 1

THC:CBD 1:1, SPRAY PER MUCOSA ORALE, RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

A1.1. THC:CBD 1:1, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sativex Spray per mucosa orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 microlitri di spray contengono:

2,7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e 2,5 mg di cannabidiolo (CBD).

Ogni ml contiene:

38-44 mg e 35-42 mg di due estratti (estratti molli) della *Cannabis sativa* L., folium cum flore (foglie e fiori di cannabis) corrispondenti a 27 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo e a 25 mg di cannabidiolo.

Estrazione con solvente: diossido di carbonio liquido.

Eccipiente(i) con effetti noti: 100 microlitri di spray contengono fino a 0,04 g di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray per mucosa orale.

Soluzione giallo/marrone in contenitore spray.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sativex è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sativex è indicato solo per uso oromucosale.

Sativex deve essere usato in aggiunta ai trattamenti anti-spasticità attualmente utilizzati dal paziente.

Il trattamento con Sativex deve essere avviato e monitorato da medici esperti nel trattamento di pazienti affetti da questa patologia.

Adulti

Agitare il contenitore prima dell'uso e applicare lo spray in diversi siti della superficie oromucosale cambiando il sito di somministrazione ogni volta che il prodotto è utilizzato.

È consigliabile informare i pazienti che in alcuni casi sono necessarie due settimane per individuare la dose ottimale e che effetti indesiderati potrebbero insorgere durante questo periodo, soprattutto capogiri. Tali effetti indesiderati si presentano normalmente in forma lieve e scompaiono dopo pochi giorni. I medici devono tuttavia considerare la possibilità di mantenere la dose somministrata, di ridurla oppure di sospendere, almeno temporaneamente, il trattamento a seconda della gravità e intensità degli effetti indesiderati.

Per minimizzare la variabilità della biodisponibilità in ogni paziente, per quanto possibile, la somministrazione di Sativex deve essere standardizzata rispetto all'assunzione del cibo (vedere il paragrafo 4.5). Inoltre, iniziare o interrompere alcuni medicinali in concomitanza può richiedere una nuova titolazione (vedere paragrafo 4.5).

Periodo di titolazione

Si richiede un periodo di titolazione per ottenere la dose ottimale. Il numero e la frequenza delle applicazioni dello spray variano da paziente a paziente.

Il numero di applicazioni spray va aumentato ogni giorno seguendo lo schema riportato di seguito. La dose pomeridiana/serale va somministrata in qualsiasi momento tra le 16.00 e l'ora di coricarsi. In caso di aggiunta di una dose mattutina, questa va assunta tra l'ora del risveglio e mezzogiorno. Il paziente può continuare a aumentare gradualmente la dose fino a un massimo di 12 applicazioni spray giornaliere, fino a ottenere l'ottimale alleviamento dei sintomi. Si deve osservare un intervallo di almeno 15 minuti tra un'applicazione e quella successiva.

Giorno	Numero di applicazioni spray mattutine	Numero di applicazioni spray serali	(Numero compl. applic. spray al giorno)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Periodo di mantenimento

A completamento del periodo di titolazione, si consiglia ai pazienti di mantenere la dose ottimale ottenuta. La dose mediana somministrata negli studi clinici in pazienti affetti da sclerosi multipla è di otto applicazioni spray al giorno. Una volta ottenuta la dose ottimale, i pazienti possono applicare la dose durante il corso della giornata a seconda della risposta e

livello di tolleranza individuali. Aumenti o diminuzioni della dose potrebbero risultare appropriati in caso di alterazioni della gravità della malattia del paziente, cambiamenti delle terapie concomitanti somministrate o nel caso si manifestino fastidiose reazioni avverse. Dosi superiori a 12 applicazioni spray al giorno non sono raccomandate.

Valutazione da parte del medico

Prima di avviare la terapia è consigliabile effettuare una valutazione approfondita della gravità dei sintomi associati alla spasticità e della risposta a medicinali antispastici abituali. L'uso di Sativex è indicato solo in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave che non hanno avuto una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici. La risposta del paziente a Sativex va rivalutata dopo quattro settimane dall'inizio del trattamento. Se non si riscontra alcun miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso del periodo iniziale di prova della terapia, è necessario sospendere il trattamento con questo medicinale. Negli studi clinici, tale parametro è stato definito come miglioramento di almeno il 20% dei sintomi associati alla spasticità utilizzando una scala di autovalutazione del paziente da 0 a 10 (vedere paragrafo 5.1). La validità del trattamento a lungo termine va riveduta periodicamente.

Bambini

L'uso di Sativex non è raccomandato nei bambini o adolescenti al di sotto di 18 anni di età per l'assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Anziani

Non sono stati effettuati studi specifici negli anziani anche se negli studi clinici sono stati inclusi pazienti fino a 90 anni di età. Considerato che nei pazienti anziani vi sono maggiori probabilità che insorgano reazioni avverse del sistema nervoso centrale, è necessario fare attenzione in termini di sicurezza personale, ad esempio nella preparazione di cibi e bevande calde.

Pazienti affetti da significativa compromissione epatica o renale

Non sono disponibili studi su pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. Tuttavia, in queste popolazioni, gli effetti di Sativex possono essere ampliati o prolungati. In questi pazienti è raccomandata una frequente valutazione clinica (vedere il paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

L'uso di Sativex è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità ai cannabinoidi o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- con storia o storia familiare nota o sospetta di schizofrenia o di altre malattie psicotiche, storia di gravi disturbi della personalità o altri significativi disturbi psichiatrici, esclusa la depressione associata alla malattia concomitante;
- che allattano (a causa degli elevati livelli di cannabinoidi eventualmente presenti nel latte materno e dei potenziali effetti avversi sullo sviluppo del bambino).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati comunemente riportati capogiri da lievi a moderati. Tale effetto si verifica più frequentemente durante le prime settimane di trattamento.

L'uso di Sativex non è raccomandato nei bambini o adolescenti al di sotto di 18 anni di età per l'assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Alterazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sono state osservate dopo la prima somministrazione per cui è essenziale usare cautela dopo la dose iniziale del periodo di titolazione. Sono stati osservati episodi di svenimento. L'uso di Sativex non è raccomandato in pazienti in gravi condizioni cardiovascolari. Non sono tuttavia state riscontrate variazioni

V 11 + V 13

W
f

cl clinicamente rilevanti della durata degli intervalli QTc, PR o QRS, della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa in volontari sani a cui sono state somministrate fino a 18 applicazioni spray di Sativex due volte al giorno.

Si consiglia di prestare attenzione quando si trattano pazienti con storia di epilessia o crisi epilettiche ricorrenti fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni.

Sintomi psichiatrici quali ansia, allucinazioni, cambiamento d'umore e disturbi paranoidei sono state segnalate durante l'uso di Sativex. Probabilmente questi sintomi sono dovuti a effetti transitori sul SNC, sono di intensità lieve-moderata e ben tollerati. Può esserci remissione riducendo la dose o interrompendo il trattamento con Sativex.

In alcuni casi sono anche stati segnalati disorientamento (o confusione), allucinazioni e sintomi deliranti o reazioni psicotiche transitorie; in pochi casi, non si è potuta escludere una correlazione causale tra la somministrazione di Sativex e idee suicide. In tutte queste situazioni, il trattamento con Sativex deve essere immediatamente sospeso finché il sintomo correlato si è risolto completamente.

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica o renale significativa. THC e CBD vengono metabolizzati nel fegato e circa un terzo dei farmaci progenitori e dei relativi metaboliti viene eliminato nell'urina (e i restanti due terzi nelle feci). Alcuni metaboliti del THC potrebbero essere psicoattivi. Ne consegue che l'esposizione sistemica e gli effetti di Sativex dipendono sia dalla funzionalità renale che epatica e che nei pazienti con alterata funzionalità epatica o renale, gli effetti di Sativex potrebbero risultare eccessivi o prolungati. Si raccomanda quindi di sottoporre questi pazienti a una frequente valutazione clinica.

Sativex contiene circa il 50% v/v di etanolo. Ogni erogazione contiene fino a 0,04 g di etanolo. Un piccolo bicchiere di vino (125 ml) con contenuto nominale di etanolo di 12% v/v contiene circa 12 g di etanolo. La maggioranza dei pazienti risponde a dosi fino a 12 applicazioni spray al giorno che contengono meno di 0,5 g di etanolo.

Vi è il rischio di una maggiore incidenza di cadute in pazienti nei quali si è avuta una riduzione della spasticità e la cui forza muscolare è insufficiente a mantenere la postura o l'andatura. Oltre al maggior rischio di caduta, le reazioni avverse del sistema nervoso centrale attribuibili a Sativex, particolarmente negli anziani, potrebbero potenzialmente avere un impatto su diversi aspetti della sicurezza personale come, ad esempio, la preparazione di cibi e di bevande calde.

Nonostante sussista un rischio teorico di assuefazione ai rilassanti muscolari quali il baclofen e le benzodiazepine, aumentando in tal modo il rischio di caduta, tale effetto non è stato riscontrato in nessuno studio clinico condotto con Sativex. È tuttavia necessario avvertire i pazienti dell'esistenza di tale possibilità.

Nonostante non sia stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità, ricerche indipendenti condotte su animali hanno evidenziato che i cannabinoidi influiscono sulla spermatogenesi. Le pazienti in età fertile e i pazienti con partner in età fertile devono assicurarsi di adottare precauzioni contraccettive sicure per tutta la durata del trattamento e nei tre mesi successivi alla sua sospensione (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con storia di abuso di sostanze potrebbero essere più propensi ad abusare anche di Sativex (vedere paragrafo 5.1).

La sospensione improvvisa del trattamento a lungo termine con Sativex non ha evidenziato un andamento coerente o un profilo temporale dei sintomi simili a quelli da astinenza e l'eventuale conseguenza è limitata a disturbi temporanei del sonno, delle emozioni e dell'appetito in alcuni pazienti. Non si è osservato un aumento del dosaggio giornaliero nelle terapie a lungo termine e i livelli di 'intossicazione' riportati dai pazienti stessi sono bassi. Per questi motivi, la dipendenza da Sativex risulta improbabile.

Sono state riportate reazioni avverse associate alla via di somministrazione del prodotto. Le reazioni al sito di applicazione sono state prevalentemente un senso di puntura da lieve a moderato al momento dell'applicazione. Generalmente, le reazioni al sito di applicazione sono dolore, dolore alla bocca e disagio, disgeusia, ulcere buccali e glossodinia. Sono stati osservati due casi di leucoplachia che non sono mai stati confermati per via istologica; un terzo caso è risultato non correlato. Per queste ragioni, ai pazienti che osservano disagio o ulcerazione al sito di applicazione del prodotto è consigliato di variare il sito di applicazione all'interno della bocca e di non continuare a spruzzare il farmaco sulle membrane ulcerate o infiammate. Sono inoltre consigliate regolari ispezioni della mucosa orale nel caso di somministrazioni prolungate. Se le ulcere o le lesioni persistono, interrompere la somministrazione fino a completa risoluzione. Nel caso di viaggi all'estero, i pazienti devono essere avvisati che questa medicina potrebbe non essere legale in alcune nazioni: devono pertanto controllare il suo stato legale prima di viaggiare con Sativex.

Gravidanza e allattamento: vedere il paragrafo 4.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I due principi attivi di Sativex, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) vengono metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P₄₅₀.

In vitro, gli effetti inibitori di Sativex sui principali enzimi CYP450, CYP3A4 e CYP2C19 si manifestano a concentrazioni sostanzialmente più elevate rispetto ai massimi osservati negli studi clinici.

Non si prevedono pertanto interazioni con altre sostanze con azione a livello dell'isoenzima CYP 3A4.

In uno studio *in vitro* condotto con estratti botanici 1:1% (v/v) di THC e di CBD, non è stata riscontrata alcuna induzione rilevante degli enzimi del citocromo P₄₅₀ per gli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 negli epatociti umani a dosi fino a 1 μ M (314 ng/ml).

Il trattamento concomitante con il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha comportato un aumento dei valori di C_{max} e AUC del THC (pari rispettivamente a 1,2 e 1,8 volte), del suo metabolita primario (pari rispettivamente a 3 e 3,6 volte) e del CBD (pari rispettivamente a 2 e 2 volte). Di conseguenza, se durante il trattamento con Sativex si inizia o si interrompe il trattamento con inibitori del CYP3A4 (es. itraconazolo, ritonavir, claritromicina), è necessaria una nuova titolazione (vedere paragrafo 4.2).

In seguito al trattamento con la rifampicina, un induttore del CYP3A4, si è osservata una riduzione dei valori di C_{max} e AUC del THC (40% e 20% rispettivamente), del suo metabolita primario (85% e 87% rispettivamente) e del CBD (50% e 60% rispettivamente). Di conseguenza, il trattamento concomitante con forti induttori degli enzimi (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni) deve essere evitato ogni qualvolta possibile. Se ritenuto necessario, si raccomanda un'accurata titolazione entro due settimane successive l'interruzione dell'induttore.

Si consiglia cautela nell'utilizzo di ipnotici, sedativi e di farmaci con potenziali effetti sedanti in quanto si potrebbe avere un effetto additivo della sedazione ed effetti sul rilassamento dei muscoli.

Nonostante non sia stato osservato un aumento di eventi avversi in seguito all'uso di Sativex in pazienti che già assumevano farmaci antispastici, si consiglia di fare attenzione quando Sativex viene somministrato in concomitanza con tali medicinali in quanto potrebbe verificarsi una riduzione del tono e della potenza muscolare con conseguente maggior rischio di caduta.

Sativex potrebbe interagire con l'alcol, con un effetto sul coordinamento, la concentrazione e sui riflessi. In genere le bevande alcoliche devono essere evitate durante l'uso di Sativex specialmente all'inizio del trattamento o quando si cambia la dose. I pazienti devono essere informati che se bevono alcolici mentre assumono Sativex, gli effetti additivi sul SNC possono alterare la loro capacità di guidare o di usare macchinari e aumentare il rischio di cadute.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non c'è sufficiente esperienza circa gli effetti di Sativex sulla riproduzione umana. Uomini e donne in età fertile devono pertanto adottare precauzioni contraccettive sicure per tutta la durata del trattamento e nei tre mesi successivi alla sua sospensione.

Gravidanza

Sativex non va usato durante la gravidanza fatta eccezione per i casi in cui i vantaggi offerti dal trattamento risultino maggiori dei possibili rischi per il feto e/o l'embrione.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili su animali hanno dimostrato l'escrezione di Sativex e dei suoi metaboliti nel latte materno (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Non può essere escluso un rischio per il bambino allattato al seno. Sativex è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi di fertilità su roditori, non ci sono stati effetti del trattamento con Sativex in maschi e femmine. Non ci sono stati effetti sulla fertilità dei nati da madri trattate con Sativex.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sativex può produrre effetti indesiderati quali capogiri e sonnolenza che potrebbero compromettere la capacità di valutare diverse situazioni e di espletare lavori specializzati. I pazienti non devono guidare, usare macchinari o svolgere attività pericolose se accusano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale quali capogiri o sonnolenza. I pazienti devono essere al corrente del fatto che sono stati riportati alcuni casi di perdita di conoscenza in seguito alla somministrazione di Sativex.

4.8 Effetti indesiderati

Il programma clinico relativo a Sativex ha fino ad oggi coinvolto oltre 1.500 pazienti affetti da sclerosi multipla in studi clinici placebo-controllati e in studi in aperto a lungo termine in cui alcuni pazienti hanno effettuato fino a 48 applicazioni spray al giorno.

Le reazioni avverse più comunemente riscontrate nelle prime quattro settimane di esposizione sono risultate capogiri, che si manifestano soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione, e affaticamento. Queste reazioni vanno normalmente da lievi a moderate e scompaiono entro alcuni giorni anche se si continua il trattamento (vedere paragrafo 4.2). L'utilizzo dello schema di titolazione raccomandato ha comportato la diminuzione dell'incidenza dei sintomi di capogiri e affaticamento nelle prime quattro settimane.

La tabella sottostante indica la frequenza di eventi avversi, secondo la classificazione sistemica organica (SOC), che presentano una plausibile correlazione con la somministrazione di Sativex risultante da studi clinici placebo-controllati condotti su pazienti affetti da sclerosi multipla (alcuni di questi eventi avversi potrebbero essere attribuibili alla malattia concomitante).



MedDRa SOC	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥ 1/100 a < 1/10	Non comune da ≥ 1/1000 a < 1/100
Infezioni e infestazioni			Faringite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia (compresa perdita di appetito), maggiore appetenza	
Disturbi psichiatrici		Depressione, disorientamento, dissociazione, euforia	Allucinazioni (non specificate, uditive, visive), illusioni, paranoia, idee suicide, percezione delirante*
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Amnesia, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'attenzione, disartria, disgeusia, letargia, compromissione della memoria, sonnolenza	Sincope
Patologie dell'occhio		Visione annebbiata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari			Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Irritazione alla gola
Patologie gastrointestinali		Costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, glossodinia, ulcere della bocca, nausea, fastidio orale, dolore orale, vomito	Dolori addominali (superiori), discolorazione della mucosa orale*, disturbi della mucosa orale, esfoliazione della mucosa orale*, stomatite, discolorazione dentale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Dolore nel sito di applicazione, astenia, senso di anomalità, senso di ubriachezza, malessere	Irritazione del sito di applicazione
Lesioni, avvelenamento e disturbi dovuti alla procedura medica		Cadute	

* riportato in studi clinici in aperto a lungo termine.

Un singolo caso di bigeminismo ventricolare è stato riportato anche se nel contesto di un'acuta reazione allergica alle noci.

Vedere anche i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.7.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza di Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate esperienze di sovradosaggio intenzionale con Sativex nei pazienti. Tuttavia, in uno studio approfondito dell'intervallo QT relativamente a Sativex in 257 soggetti a cui sono state somministrate 18 applicazioni spray nel corso di un periodo di 20 minuti due volte al giorno sono stati osservati segni e sintomi di sovradosaggio/avvelenamento. Si è trattato di reazioni simili a quelle causate da intossicazione acuta compresi capogiri, allucinazioni, deliri, paranoia, tachicardia o bradicardia accompagnate da ipotensione. Su 41 soggetti che ricevevano dosi di 18 applicazioni spray due volte al giorno, tre hanno manifestato questi sintomi sotto forma di psicosi tossica temporanea scomparsa dopo la sospensione del trattamento. Ventidue soggetti a cui è stato somministrato questo elevato multiplo della dose raccomandata hanno completato con successo il periodo dello studio di 5 giorni.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri Analgesici e Antipiretici
Codice ATC N02BG10

L'Agenzia Europea del Farmaco ha rinvio l'obbligo di presentare i risultati di studi sulla spasticità con Sativex in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Meccanismo di azione

I recettori dei cannabinoidi e i recettori CB₁ e CB₂ fanno parte del sistema endocannabinoide umano (ECS) e come tali si trovano principalmente nei terminali nervosi dove svolgono un ruolo nella regolazione retrograda della funzione sinaptica. Il THC agisce quale agonista parziale in entrambi i recettori CB₁ e CB₂ imitando gli effetti degli endocannabinoidi che possono eventualmente modulare gli effetti dei neurotrasmettitori (ad es. ridurre gli effetti di neurotrasmettitori eccitatori quale il glutammato).

Nei modelli animali della sclerosi multipla e della spasticità, gli agonisti dei recettori CB hanno dimostrato di ridurre la rigidità degli arti e migliorare la funzione motoria. Questi effetti vengono inibiti dagli antagonisti dei recettori CB e il topo knockout per il recettore CB₁ presenta una spasticità più grave. Nel modello del topo CREAE (encefalite autoimmune sperimentale cronica recidivante), Sativex ha portato ad una riduzione dose-correlata della rigidità degli arti posteriori.

V11 + V13

Pagina 9 di 16

Esperienza clinica

Sativex è stato studiato a dosi fino a 48 applicazioni spray al giorno in studi clinici controllati condotti per un periodo fino a 19 settimane su più di 1.500 pazienti affetti da sclerosi multipla. Negli studi pivotali effettuati per valutare l'efficacia e sicurezza di Sativex utilizzato per alleviare i sintomi nei pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM), la misura di efficacia primaria è stata la scala di valutazione numerica (NRS) con punteggio da 0 a 10 con la quale i pazienti indicavano il livello medio dei propri sintomi associati alla spasticità nel corso delle ultime 24 ore. In tale scala, 0 corrisponde ad assenza di spasticità e 10 al grado di spasticità più elevato.

In un primo studio placebo-controllato di fase III con un periodo di trattamento di 6 settimane, la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa mentre quella tra trattamenti di entità compresa tra 0,5 e 0,6 punti della scala NRS con punteggio da 0 a 10 è stata considerata di dubbia rilevanza clinica. Un'analisi dei pazienti rispondenti ha evidenziato che il 40% dei soggetti che assumeva Sativex e il 22% dei pazienti a cui era stato somministrato il placebo hanno risposto al trattamento con una riduzione del punteggio NRS superiore al 30%.

Un secondo studio di fase III di 14 settimane non ha evidenziato un effetto terapeutico significativo. La differenza rispetto al placebo sulla scala NRS è risultata di 0,2 punti.

È stato postulato che un effetto terapeutico clinicamente utile in alcuni pazienti può essere in parte nascosto da dati relativi a pazienti non rispondenti nelle analisi delle variazioni medie. Nelle analisi in cui venivano messi a confronto i punteggi NRS con l'impressione globale del paziente sul proprio stato di benessere (Patient Global Impression of Change (PGI)), le risposte NRS pari al 19% e al 28% venivano rispettivamente interpretate come un miglioramento clinicamente rilevante e come un "grande miglioramento" rispetto al PGI. Nelle analisi esplorative combinate eseguite a posteriori per i due studi sopra indicati, si è rilevato che un periodo di studio di 4 settimane condotto utilizzando un limite di risposta NRS del 20% è predittivo di una risposta conclusiva definita come riduzione del 30%.

Un terzo studio clinico di fase III ha incluso un periodo terapeutico sperimentale di 4 settimane prima di procedere alla randomizzazione. Lo studio clinico si proponeva di valutare i vantaggi offerti dal trattamento continuo nei pazienti che avevano ottenuto una risposta iniziale al trattamento. A 572 pazienti affetti da sclerosi multipla e spasticità refrattaria è stato somministrato Sativex in singolo cieco per quattro settimane. Dopo quattro settimane di trattamento attivo, 273 pazienti ottenevano una riduzione dei sintomi spastici di almeno il 20% sulla scala NRS, di questi 241 pazienti soddisfacevano il criterio di ammissione alla randomizzazione, con una variazione media di -3,0 punti su 10 dall'inizio del trattamento. Questi pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento attivo oppure a passare al placebo per la fase in doppio cieco di 12 settimane, per un periodo di trattamento complessivo di 16 settimane.

Durante la fase in doppio cieco i punteggi NRS medi nei pazienti che assumevano Sativex sono rimasti stabili (variazione media del punteggio NRS pari a -0,19 dalla randomizzazione), mentre i punteggi NRS medi nei pazienti che dal trattamento attivo erano passati ad assumere il placebo sono aumentati (variazione media del punteggio NRS pari a +0,64 e variazione della mediana +0,29). La differenza* tra i gruppi di trattamento è risultata di 0,84 (95% IC -1,29, -0,40).

* Differenza aggiustata per singolo centro, NRS al basale e quando camminavano.

Dei pazienti che hanno ottenuto una riduzione del 20% del punteggio NRS nella quarta settimana rispetto ai valori rilevati al momento dello screening e che nello studio clinico

hanno continuato a ricevere il trattamento randomizzato, il 74% (gruppo di trattamento con Sativex) e il 51% (placebo) hanno ottenuto una riduzione del 30% nella settimana 16.

Di seguito vengono riportati i risultati conseguiti per gli endpoint secondari nel corso della fase randomizzata di 12 settimane. La maggioranza degli endpoint secondari ha evidenziato un andamento simile del punteggio NRS. I pazienti che hanno continuato ad assumere Sativex hanno mantenuto il miglioramento ottenuto nel periodo di trattamento iniziale di 4 settimane mentre i pazienti successivamente assegnati al gruppo trattato con placebo hanno registrato un peggioramento

Modified Ashworth Score: Sativex -0,1; placebo +1,8 ;
per la spasticità Differenza aggiustata -1,75 (95% IC -3,80, 0,30)

Frequenza degli spasmi (al giorno): Sativex -0,05; placebo +2,41;
Differenza aggiustata -2,53 (95% IC -4,27, -0,79)

Sonno disturbato da spasticità: Sativex -0,25; placebo +0,59;
(NRS da 0 a 10) Differenza aggiustata -0,88 (95% IC -1,25, -0,51)

Passeggiata di 10 metri cronometrata (secondi): Sativex -2,3; placebo +2,0;
Differenza aggiustata -3,34 (95% IC -6,96, 0,26)

Indice di motricità (braccio e gamba): Non si sono riscontrate differenze tra i gruppi di trattamento.

Indice di Barthel - Activities of Daily Living: Odds ratio per miglioramento: 2,04

L'impressione globale del paziente sulle variazioni sul suo stato di benessere (OR=1,71), l'impressione globale del care-giver sulle variazioni (OR=2,40) e l'impressione globale del medico sulle variazioni (OR=1,96) hanno tutte dimostrato una superiorità significativa dal punto di vista statistico per Sativex rispetto al placebo.

I vantaggi offerti a lungo termine dal proseguimento del trattamento sono stati valutati in uno studio randomizzato, placebo-controllato con gruppi paralleli sulla sospensione del farmaco in soggetti che assumevano Sativex a lungo termine. 36 pazienti con una durata media di assunzione di Sativex di 3,6 anni prima dell'inizio dello studio sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con Sativex oppure a passare al placebo per 28 giorni. L'endpoint primario era il periodo che intercorreva fino al fallimento del trattamento definito come tempo trascorso tra il primo giorno del trattamento randomizzato e il raggiungimento di un aumento del 20% del punteggio NRS oppure tra il primo giorno del trattamento randomizzato e la sospensione prematura dal trattamento randomizzato. Il fallimento del trattamento è stato riportato nel 44% dei pazienti che assumeva Sativex e nel 94% dei pazienti assegnato al gruppo trattato con placebo. L'hazard ratio è risultato di 0,335 (95% IC 0,16, 0,69).

In uno studio disegnato per individuare il potenziale di abuso, Sativex assunto ad una dose di 4 applicazioni spray in un'unica somministrazione non ha evidenziato risultati significativamente diversi da quelli ottenuti con il placebo. Dosi più elevate di Sativex da 8 a 16 applicazioni spray in un'unica somministrazione hanno dimostrato un potenziale di abuso comparabile a dosi equivalenti di dronabinolo, un THC sintetico. In uno studio sull'intervallo QTc, una dose di 4 applicazioni spray di Sativex somministrata nel corso di 20 minuti due volte al giorno è risultata ben tollerata mentre una dose estremamente sovratrapeutica di 18 applicazioni spray nel corso di 20 minuti due volte al giorno ha comportato significativa psicoattività e compromissione cognitiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sia THC che CBD vengono assorbiti abbastanza rapidamente dopo l'assunzione di Sativex (quattro applicazioni spray) e compaiono nel plasma entro 15 minuti dalla somministrazione di una singola dose oromucosale. Con Sativex, un valore medio di C_{max} di circa 4 ng/ml è stato raggiunto dopo 45-120 minuti dalla somministrazione di una singola dose di 10,8 mg di THC e il farmaco è risultato generalmente ben tollerato con scarsa evidenza di significativa psicoattività.

Quando Sativex è somministrato con il cibo il valore medio della C_{max} e della AUC per il THC era di 1,6 e 2,8 volte superiore rispetto alla somministrazione a digiuno. I valori corrispondenti per il CBD sono aumentati di 3,3 e 5,1 volte.

Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, il grado di variabilità tra i pazienti risulta elevato. In seguito alla somministrazione di una singola dose di Sativex (quattro applicazioni spray) a digiuno, il livello plasmatico medio di THC è risultato 57,3% CV per C_{max} (range 0,97-9,34 ng/ml) e 58,5% CV per AUC (range 4,2-30,84 h*ng/ml). In maniera simile, la percentuale di CV per CBD è risultata rispettivamente del 64,1% (range 0,24-2,57 ng/ml) e del 72,5% (range 2,18-14,85 ng/ml) per gli stessi parametri. Dopo nove giorni consecutivi di somministrazione, i valori % CV per gli stessi parametri sono risultati 54,2% (range C_{max} = 0,92-6,37) e 37,4% (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) per THC e 75,7% (range C_{max} 0,34-3,39 ng/ml) e 46,6% (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) per CBD.

Esiste un elevato grado di variabilità dei parametri farmacocinetici tra pazienti in seguito alla somministrazione di un singolo dosaggio e di un dosaggio ripetuto. Dei 12 soggetti che hanno ricevuto quattro applicazioni di Sativex in un'unica somministrazione, otto hanno riportato una riduzione dei valori C_{max} dopo nove giorni di dosaggio multiplo mentre in tre si è riscontrato un aumento (con sospensione nel caso di 1 paziente). Relativamente a CBD, sette soggetti hanno riportato una riduzione dei valori C_{max} dopo il dosaggio multiplo e quattro pazienti un aumento.

Quando Sativex viene somministrato per via oromucosale, i livelli plasmatici di THC e di altri cannabinoidi risultano minori rispetto a quelli ottenuti in seguito all'inalazione di dosi simili di cannabinoidi. Una dose di 8 mg di estratto di THC vaporizzato somministrato mediante inalazione ha dato valori plasmatici medi di C_{max} superiori a 100 ng/ml entro qualche minuto dalla somministrazione con significativa psicoattività.

Tabella indicante i parametri farmacocinetici di Sativex, dell'estratto THC vaporizzato e della cannabis fumata

	C_{max} THC (ng/ml)	T_{max} THC minuti	AUC (0-t) THC ng/ml/min
Sativex (21,6 mg di THC)	5,40	60	1362
Estratto di THC vaporizzato inalato (8 mg di THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumata* (33,8 mg di THC)	162,2	9,0	Nessun dato

*Huestis et al, Journal of Analytical Toxicology 1992; 16:276-82.

Distribuzione

I cannabinoidi sono estremamente lipofili e come tali vengono velocemente assorbiti e distribuiti nel grasso corporeo. Le relative concentrazioni nel sangue in seguito alla

V 11 + V 13

Pagina 12 di 16

somministrazione oromucosale di Sativex sono più basse di quelle registrate in seguito all'inalazione della stessa dose di THC in quanto il processo di assorbimento è più lento e la ridistribuzione nei tessuti adiposi è rapida. Inoltre parte del THC viene metabolizzata durante il primo passaggio attraverso il fegato (metabolismo epatico di primo passaggio) e convertito in 11-OH-THC, il metabolita primario del THC; in maniera simile il CBD viene trasformato in 7-OH-CBD. Il THC presenta un elevato legame proteico (~97%). THC e CBD possono essere conservati anche fino a quattro settimane nei tessuti adiposi dai quali vengono lentamente rilasciati a livelli sottoterapeutici nel circolo ematico e quindi metabolizzati ed eliminati attraverso l'urina e le feci.

Metabolismo

THC e CBD vengono metabolizzati nel fegato. Inoltre parte del THC viene metabolizzata durante il primo passaggio attraverso il fegato (metabolismo epatico di primo passaggio) e convertito in 11-OH-THC, il metabolita primario del THC; in maniera simile il CBD viene trasformato in 7-OH-CBD. L'isoenzima del citocromo epatico P₄₅₀ 2C9 catalizza la formazione di 11-OH-THC, il metabolita primario, che viene ulteriormente metabolizzato dal fegato e convertito in altri composti quali 11-nor-carbossi- Δ^9 -THC (THC-COOH), il metabolita umano più abbondante nel plasma e nell'urina. La sottofamiglia P₄₅₀-3A catalizza la formazione di altri metaboliti idrossilati minori. Il CBD viene estensivamente metabolizzato ed oltre 33 metaboliti sono stati identificati nell'urina. Il principale percorso metabolico è rappresentato da idrossilazione e ossidazione in C-7 seguite da un'ulteriore idrossilazione nei gruppi pentilico e propenilico. Il principale metabolita ossidato individuato è l'acido CBD-7-oico contenente una catena laterale idrossietilica.

Vedere il paragrafo 4.5 per informazioni sull'interazione con altri medicinali e sul metabolismo attraverso il sistema enzimatico del citocromo P₄₅₀.

Eliminazione

Da studi clinici condotti con Sativex, un'analisi farmacocinetica non compartimentale ha evidenziato un'emivita di eliminazione terminale di primo ordine dal plasma di 1,94, 3,72 e 5,25 ore per il THC e di 5,28, 6,39 e 9,36 ore per il CBD in seguito alla somministrazione rispettivamente di 2, 4 e 8 applicazioni spray.

Dalle informazioni riportate nella letteratura scientifica, l'eliminazione dei cannabinoidi orali dal plasma è bifasica con un'emivita iniziale di circa quattro ore e le emivite di eliminazione terminale rientrano in un range di 24 – 36 ore o più lunga. I cannabinoidi vengono distribuiti in tutto il corpo, sono altamente solubili nei lipidi e si accumulano nel tessuto adiposo. Il rilascio di cannabinoidi dal tessuto adiposo induce il prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi non clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti con estratti di THC e CBD presenti in Sativex non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile in termini di numero di animali accoppiati, numero di maschi e femmine fertili o indici di accoppiamento e di fertilità. Si è riscontrata una diminuzione dei pesi assoluti degli epididimi con un livello di dosaggio senza effetto ("no-effect dose") di 25 mg/kg/giorno (150 mg/m³) per la fertilità maschile. In studi condotti su ratti, i livelli di dosaggio "no-effect" per effetti sulla sopravvivenza

V 11 + V 13

Pagina 13 di 16

embrionale e fetale nel primo stadio di gravidanza sono risultati di circa 1 mg/kg/giorno (6 mg/m³), valore che si avvicina, o risulta inferiore, ai livelli di dosaggio massimo di Sativex che si possono probabilmente somministrare nell'uomo. Non vi sono evidenze a comprova dell'attività teratogenica nei ratti o nei conigli a livelli posologici di gran lunga superiori ai livelli di dosaggio massimo che si possono probabilmente somministrare nell'uomo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale dei ratti, la sopravvivenza dei piccoli e lo schema di allattamento sono risultati compromessi con dosi di 2 e 4 mg/kg/giorno (rispettivamente 12 e 24 mg/m³). Dati pubblicati nella letteratura scientifica hanno evidenziato effetti negativi del THC e/o del CBD sulla conta e la motilità dello sperma.

In studi condotti su animali, come si può prevedere, a causa della natura lipofila dei cannabinoidi, si sono riscontrati elevati livelli di cannabinoidi nel latte materno. La somministrazione di dosaggi ripetuti comporta la concentrazione dei cannabinoidi nel latte materno (livelli plasmatici di 40 - 60 volte superiori). Dosi superiori alle dosi cliniche normali può avere un effetto sui tassi di crescita dei bambini allattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro.
Propilenglicole.
Olio di menta piperita.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Durante l'uso, la stabilità dopo prima apertura è:

flacone da 10 ml: 42 giorni dalla data di apertura della confezione

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2 a 8°C).
Una volta aperto e utilizzato, non è più necessaria la conservazione refrigerata del contenitore spray; è però necessario conservarlo a temperature non superiori a 25°C.
Conservare in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore spray in vetro bruno del tipo I (flacone da 10 ml di vetro rivestito di plastica ambrata) provvisto di dosatore a pompa dotato di tubo di aspirazione in polipropilene e collo in elastomero con tappo in polietilene. Il dosatore a pompa eroga 100 microlitri per spray.

Confezioni: 10 ml.

La confezione da 10 ml consente di erogare fino a 90 spray di 100 microlitri ognuno dopo l'innescio del dosatore.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 o 12 contenitori spray in vetro per scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GW Pharma Ltd
Sovereign House,
Vision Park,
Histon,
Cambridge, CB24 9BZ, Regno Unito

Tel: +44 (0)1980 557000

Fax: +44 (0)1980 557111

e-mail: info@gwpharm.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040548099 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 1 FLACONE NEBULIZZATORE CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548101 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 2 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548113 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 3 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548125 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 4 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548137 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 5 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548149 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 6 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548152 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 10 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI
040548164 - "SPRAY PER MUCOSA ORALE" 12 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML - 90 EROGAZIONI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

V 11 + V 13

Pagina 15 di 16

W b

30/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2014

V 11 + V 13

Pagina 16 di 16

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'h' followed by a '3'.

APPENDICE 2
PROTOCOLLO DI STUDIO

A2.1. Protocollo di Studio

Study Sponsor:

Prof. Paolo Ragonese
Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neuroscience
University of Palermo
Palermo
Italy

Main Contact Name:

Prof. Paolo Ragonese

Phone/Fax:

Phone/Fax: 09 165 559 73 – 09 165 551 52 – mobile 331 586 4000

E-mail Address:

paolo.ragonese@unipa.it

Product:

SATIVEX®

Secondary Product:

N/A

Specify whether secondary compound(s) are (pick one):

Comparator Co-therapy N/A

Title of Study:

Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®) in Combination with Exercise in Patients Affected by Multiple Sclerosis

Rationale for Study:

Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (SATIVEX®) efficacy in MS patients with resistant moderate-to-severe spasticity in controlling spasticity-related symptoms has been demonstrated in a large amount of both pivotal and observational studies (*Giacoppo G et al. 2017*).

Physical activity benefits on health have been studied since many years in medical field and, particularly, in multiple sclerosis (MS) (*Shammas et al., 2014*).

Symptomatic therapy combined with physical activity can play an essential role in keeping a patient with MS active and functional: physical activity assessment should focus on posture, movement and function, and improve patient's performance limited by fatigue, pain or other factors (*Provance P 2011*).

Recently, mechanisms underlying the beneficial of physical activity began to show meaningful evidence (*Bethoux F and Marrie RA 2016*).

It has been suggested that physical activity could improve the effectiveness of drug treatment by enhancing the drug delivery to the nervous system and improving cerebral blood flow (CBF) (*Tommasini V. et al., 2014*).

Objectives:

Main objective of the project is to evaluate the effects of treatment with SATIVEX® combined or not with exercise, on patients affected by Multiple Sclerosis (MS), estimating the possible synergic interaction between therapy and exercise, in symptomatic treatment of moderate/severe spasticity and related symptoms.

Intervention Status (select one):

Interventional Observational Pre-clinical

Study Descriptors (check all that apply)

- Registry
- Post-Authorization Safety Study (PASS)
- Extension study
- IIS study

Study Phase:

IV

Study Design:

DESCRIPTION OF THE STUDY (see also “Timeline Assessment” & “Experimental design”)

Patients who need to be treated with Sativex®, and who provided their informed consent will be enrolled in the study.

After titration phase (week 4), responders will be identified and randomized in two experimental groups: group 1 (G1) and group 2 (G2).

G1 will be assigned to SATIVEX® + exercise intervention, whilst G2 will only receive SATIVEX® .

During weeks 4-5 and 11-12, both G1 & G2 will bring a device composed of three parts:

1. Polar FC H10® sensor: to monitor heart rate;
 2. Polar S3 stride® sensor: to monitor speed, distance, cadence and stride length;
 3. Polar V800 HR® GPS watch: to record and analyze data from Polar FC H10® and Polar S3 stride®;
- Specific parameters considered are reported (“Efficacy Variables – Parameters recorded by the device” parameters).

From weeks 6-11, G2 will be administered an anaerobic protocol activity split in two phases:

1. Training phase (weeks 6): exercise twice a week;
2. Interventional phase (week 7-10): exercise three times/week.

The exercise will consist of 8 exercises for upper and lower limbs, and abdomen, that will be performed with background music. The exercise program will include resistance machines (i.e. chest press, lat pull down, shoulder press) and dumbbells. Relevant exercises will be: Leg extension – unilateral (leg strength difference in MS patients); Leg curl – unilateral (leg strength difference in MS patients); Squat (or leg press); Lat pull down; Seated Row; Plank; Chest press.

TIMELINE ASSESSMENT

Weeks	0	4	4-5*	6-10	11-12**	12
Visits	V0	V1				V3
Activities	Enrolment	Device delivering	Device recording training	Exercise (G2)	Device recording intervention	
Informed consent	X					
Demography	X					
Medical & treatment history	X					
Inclusion/exclusion criteria	X					
Physical/Neurological exam.	X					X
MS & MS spasticity history	X					
Previous and current spasticity treat.	X					
Spasticity (0-10 NRS)	X	X				X
Expanded Disability Status Scale (EDSS)	X	X				X
Spasticity (modified Ashworth scale)	X	X				X
10-meters walk test	X	X				X
Randomization			X			
Exercise (G2)				X		
Device recording			X		X	
Spasticity symptoms recording (urinary dysfunction, sleep disorders, spasms, pain)	X	X				X
Adverse Drug Effects	X	X	X	X	X	X

- Age between 20 and 45 years
- To live in the Province of Palermo
- No presence of other diagnosed pathologies (tumor, epilepsy, cardio-vascular diseases, osteoporosis, etc.)
- Signed informed consent obtained
- Start of SATIVEX® treatment under the approved SmPC

Exclusion criteria

- Relapses within 12 months prior to study
- To exceed 5.5 points of the Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Presence of other diagnosed pathologies (tumor, epilepsy, cardio-vascular diseases, osteoporosis, etc.) Other contra indication to then use of the study drug or to physical exercise
- Pregnant/nursing women
- Other contra indication to then use of the study drug or to physical exercise
- Refuse to sign the informed consent and to participate to the study

Study Duration: 12 months aprox.

Study start (FPFV): 1st quarter 2018

Recruitment end (LPFV): 3rd quarter 2018

Study end (LPLV): 1st quarter 2019

Completion of Clinical Study Report (CSR): 2nd quarter 2019

Publication date: 3rd quarter 2019

Basis for Sample Size:

N/A (Pilot study)

Safety Criteria:

Adverse events will be reported

Clinical Pharmacology:

N/A

Key References:

- *Bethoux F, Marrie RA. Mult Scler Relat Disord. 2012;1(2):64–75.*
- *Giacoppo S et al. Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:22-31.*
- *Etges et al. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:1667–1675.*
- *Novotna et al. Eur J Neurol. 2011 Sep;18(9):1122-31.*
- *Patti F et al. PLoS One. 2017;12(8):e0180651.*
- *Provance, P. Physical Therapy in Multiple Sclerosis Rehabilitation. New York: A Clinical Bulletin from the Professional Resource Center of the National Multiple Sclerosis Society, 2011.*
- *Shammas L et al. A. Biomed Eng Online. 2014 Feb 6;13:10.*
- *SmPc SATIVEX®, June 2014.*
- *Squintani G et al. J Neurol Sci. 2016;370:263–8.*
- *Tomassini V et al. J Neurosci Rehabil. 2014;1(2):1–13.*

Budget Requested:

Market Company Italy

Support being requested by investigator (financial, drug, other):

Financial support requested: 25.000,00 €

- Clinical supplies, please specify (eg. drug, placebo etc):
 Other, please specify:

Ensure the following documents are attached to this proposal

- OFFICIAL LETTER (Institution Letterhead) CURRICULUM VITAE(s)
 DETAILED PROPOSAL BUDGET FORM (if funds requested)

Risk Benefit of the study

Risk:

Potential risks are limited: SATIVEX® is a well-known drug, widely used in clinical practice (*Novotna et al., 2011; Etges et al., 2016; Patti et al., 2017*); SATIVEX® has a good safety profile and an excellent relationship between risks and benefits (*Novotna et al., 2011; Etges et al., 2016; Patti et al., 2017*). Patients entering the study will be submitted to well-known neurological treatments/tests (*Novotna et al., 2011*), and exercise intervention (*Shammas et al., 2014*).

Benefits:

The anaerobic training protocol added to THC:CBD treatment should be directly beneficial for the patients because it could allow a better managing of symptoms like spasticity, fatigue, or reduced independence and physical performances.

The project will investigate the possibility of improving the quality of life of people with MS by acting at a bio-psycho-social level through a therapeutic intervention combined an exercise protocol that can improve physical fitness, the chronic state of fatigue, and finally, self-perception and body image.

The use of a device able to analyze in the context of a setting as closer as possible to the daily life, of non-subjective parameters of physical status, could significantly improve the recognition of early response biomarkers, a result that could be of the most importance for the potential impact on disease and symptoms control.

APPENDICE 3
AUTORIZZAZIONE AUTORITA' COMPETENTI

A3.1. Comitato Etico Palermo 1 "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo"



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Comitato Etico Palermo 1

Verbale N° 04/2018

Seduta del 11.04.2018

**STUDI
OMISSIS**

**28) EFFETTI DEL DELTA 9
TETRAHYDROCANNABINOL/CANNABIDIOL OROMUCOSAL SPRAY
(SATIVEX®) ON PARACLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS
IN PATIENTS AFFECTED BY MULTIPLE SCLEROSIS**

Sperimentatore: Prof. P. Ragonese
Centro: U.O.C. di Neurologia

Il Comitato Etico esamina ed approva all'unanimità la sottoelencata documentazione:

- Progetto di Studio

Presidente
del Comitato Etico Palermo I
Dr. Salvatore Leos



Comitato Etico Palermo 1

Verbale N° 04/2018

Seduta del 11.04.2018

Il giorno 11 del mese di Aprile dell'anno duemiladiciotto, alle ore 16.00 presso i locali della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", sita in via del Vespro 129 - Palermo - si è riunito il Comitato Etico Palermo 1 dell'A.O.U.P. di Palermo,

Sono presenti:

Dott. M. Montalbano - Direttore Sanitario

Prof.ssa A. Argo - Medico Legale

Prof.ssa C. Cannizzaro - in qualità di Farmacologo esperto in Neurofarmacologia componente interno

Dott. D. Cipolla - in qualità di clinico - componente interno - relatore

Dott. Alberto Firenze - Esperto in Nutrizione - membro a chiamata

Dott. A. Foresta - in qualità di rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione - componente interno

Dott. L. Galvano - in qualità di medico di Medicina Generale Territoriale - componente esterno

Dott. F. La Placa - in qualità di rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti - componente esterno

Prof. S. Leone - in qualità di esperto di Bioetica - componente esterno

Prof.ssa G. Letizia Mauro - in qualità di clinico - componente esterno

Prof.ssa D. Matranga - in qualità di Biostatistico

Dott.ssa M. Meli - in qualità di Farmacologa - componente interno

Prof. G. Merlino - in qualità di medico di Medicina Generale Territoriale - componente esterno

Prof. M. Mezzatesta - in qualità di clinico - componente esterno

Prof. M. Midiri - Esperto clinico nel settore delle procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive - Membro a chiamata

Dott. G. Montalbano - in qualità di pediatra componente esterno

Dott.ssa Marisa Daniela Parelli - Farmacista del Servizio Sanitario

Assente giustificato

Dott.ssa Flavia Costa - Ingegnere clinico - Membro a chiamata

Dott.ssa Concetta La Seta - Farmacista del Servizio Sanitario

Dott. S. Russo - esperto in dispositivi medici - componente interno

Prof. Giorgio Stassi - esperto in genetica - membro a chiamata

Responsabile della Segreteria Tecnica Scientifica: Sig.ra Grazia Scalici - Dott.ssa Gabriella Donzelli - Sig. Cucuzza Carmela

I componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi in merito a quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

APPENDICE 4
FARMACOVIGILANZA NOTIFICA EVENTI AVVERSI

A4.1. Farmacovigilanza notifica eventi avversi

QUALSIASI EVENTO AVVERSO O REAZIONE AVVERSA GRAVE DEVE ESSERE COMUNICATA AL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA DELL'AOUP POLICLINICO ATTRAVERSO LA COMPILAZIONE DELL'APPOSITA SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA; COPIA DELLA DOCUMENTAZIONE DOVRÀ ESSERE INVIATA ALL'*AZIENDA FARMACEUTICA* ENTRO 24 ORE DALLA SCOPERTA DELL'EVENTO O DAL RICEVIMENTO DI UN FOLLOW-UP A:

Dr.ssa Giovanna Cangiano

Almirall S.p.A.

Via Messina, 38 Torre C

20154 Milano

e-mail: giovanna.cangiano@almirall.com

Tel. 02-34618400

Cell. 348-0860381

Fax: 02-34934541

CONTATTO DELL' AOUP POLICLINICO

PROF. PAOLO RAGONESE

Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche

Università degli Studi di Palermo

Via G. La Loggia, 1

90129 Palermo

e-mail: paolo.ragonese@unipa.it.

Cell. 331-5864000

APPENDICE 4 FARMACOVIGILANZA NOTIFICA EVENTI AVVERSI

A4.2. Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
A cura del medico e degli altri operatori sanitari. Indicare il responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/rispondenti)					
1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA DI NASCITA o ETA'	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI: <small>(*se il segnalatore è un medico)</small>					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUISO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: <small>(riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti).</small>				10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUM <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):					
INFORMAZIONI SUI FARMACI					
12. FARMACI SOSPETTI (indicare il nome delle specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici					
A)		13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)		
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RESOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
B)		13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)		
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RESOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
C)		13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)		
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RESOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione					
Prego, girare il foglio →					

ht

<p>21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (se lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):</p> <p>A:</p> <p>B:</p> <p>C:</p>					
<p>22. FARMACI CONCOMITANTI (indicare il nome della specialità medicinale o del prodotto*). Reportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici</p> <p>A)</p> <table border="0"> <tr> <td>23. LOTTO</td> <td>24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)</td> </tr> </table> <p>25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</p> <p>26. DURATA DELL'USO: DAL</p> <p>AL</p> <p>27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RESOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>B)</p> <table border="0"> <tr> <td>23. LOTTO</td> <td>24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)</td> </tr> </table> <p>25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</p> <p>26. DURATA DELL'USO: DAL</p> <p>AL</p> <p>27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RESOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi sito di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione</p>		23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)	23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)				
23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)				
<p>31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (se lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):</p> <p>A:</p> <p>B:</p>					
<p>32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):</p>					
<p>33. CONDIZIONI PREDISPONENTI (o CONCOMITANTI) (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)</p>					
<p>34. ALTRE INFORMAZIONI</p>					
<p>INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE</p>					
<p>35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: <input type="checkbox"/> Progetto di Farmacovigilanza Attiva <input type="checkbox"/> Registro Farmaci</p> <p><input type="checkbox"/> Studio Osservazionale, specificare: titolo studio</p> <table border="0"> <tr> <td>tipologia</td> <td>numero</td> </tr> </table>		tipologia	numero		
tipologia	numero				
<p>36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</p> <p><input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO</p> <p><input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA</p> <p><input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO</p> <p><input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE</p> <p><input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare):</p>	<p>37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)</p> <p>NOME E COGNOME</p> <p>INDIRIZZO</p> <p>TEL E FAX</p> <p>E-MAIL</p>				
<p>38. ASL DI APPARTENENZA:</p>	<p>39. REGIONE:</p>				
<p>40. DATA DI COMPILAZIONE:</p>	<p>41. FIRMA DEL SEGNALATORE</p>				

Handwritten signature and number 6