



REGIONE TOSCANA
UFFICI REGIONALI GIUNTA REGIONALE

ESTRATTO DEL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 27/02/2023 (punto N 8)

Delibera N 165 del 27/02/2023

Proponente

SIMONE BEZZINI

DIREZIONE SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE

Pubblicità / Pubblicazione Atto pubblicato su BURT e Banca Dati (PBURT/PBD)

Dirigente Responsabile Claudio MARINAI

Direttore Federico GELLI

Oggetto:

Approvazione schema di convenzione in materia di farmacovigilanza per l'utilizzazione della quota del 20% dei fondi 2015-2016-2017 destinata ai progetti regionali, in attuazione dell'Accordo Stato- Regioni del 6 giugno 2019.

Presenti

Eugenio GIANI

Stefania SACCARDI

Stefano BACCELLI

Simone BEZZINI

Stefano CIUOFFO

Leonardo MARRAS

Monia MONNI

Serena SPINELLI

Assenti

Alessandra NARDINI

ALLEGATI N°1

ALLEGATI

<i>Denominazione</i>	<i>Pubblicazione</i>	<i>Riferimento</i>
A	Si	Convenzione AIFA

STRUTTURE INTERESSATE

<i>Denominazione</i>
DIREZIONE SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE

Allegati n. 1

A Convenzione AIFA
e4e70ed75d1b84db8ed84fe21915c8ae17747b7cc5b2670228c5324a6ac7cd63

LA GIUNTA REGIONALE

Visto l'articolo 129 comma 3 del D.Lgs. 219/2006, in materia di farmacovigilanza, come modificato dall'art. 1 comma 345 della Legge 228/2012 (Legge di stabilità 2013);

Visto l'articolo 14 del D.M. 30.04.2015 "Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)";

Visto l'articolo 1, comma 819, della Legge 296/2006 (Legge Finanziaria 2007) che prevede che con accordo tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della Salute, sono definiti gli indirizzi per la realizzazione del programma di Farmacovigilanza Attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della Legge 27 dicembre 1997 n. 449 (Legge finanziaria 1998), confluite nelle fonti di finanziamento del bilancio ordinario dell'AIFA;

Visto l'Accordo Stato-Regioni sancito in data 6 giugno 2019, repertorio Atti n. 94/CSR, su proposta del Ministro della Salute ai sensi dell'art. 1 comma 819, della suddetta Legge 296/2006, concernente gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della Legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017;

Visto il punto 7 dell'Allegato A al suddetto Accordo, che stabilisce, tra l'altro, le modalità di erogazione della quota del 20% dei fondi per gli anni 2015, 2016 e 2017 destinata alla realizzazione dei progetti regionali di farmacovigilanza attiva e prevede che la stessa sia oggetto di specifica convenzione tra l'AIFA e la singola Regione, la quale dovrà indicare modalità e le tempistiche di erogazione e di rendicontazione;

Viste le DGR 617/2004 e 790/2016 che hanno istituito e successivamente ridefinito il Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana;

Considerato che la Regione Toscana ha presentato all'AIFA il modulo "Richiesta di accesso alla quota del 20% del fondo residuo disponibile destinata ai progetti regionali (fondi FV 2015-2016-2017)", secondo le modalità indicate nell'avviso alle Regioni prot. n.AVPM/124333 del 09.11.2020 pubblicato dall'AIFA sul proprio sito istituzionale;

Preso atto che l'AIFA con nota prot.n. 0000904/AIFA-AVPM del 04.01.2023 ha comunicato alla Regione Toscana l'ammissione al finanziamento dei due progetti:

- "Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and related appropriate use evaluation; the MANDALORE study - Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE";

"Pattern prescrittivo, appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza - Acronimo PERSONA (Prescription and Safety of chronic drug treatments during pregnancy)";

Ritenuto opportuno quindi approvare lo schema di "Convenzione in materia di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per l'utilizzazione delle

risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017, in attuazione dell'accordo sancito dalla conferenza stato - regioni del 6 giugno 2019 (quota del 20% destinata ai progetti regionali, punto 7.3)", approvato da AIFA con determina DG n. 109 dell'11 marzo 2022;

Preso atto del parere positivo espresso dal CD nella seduta del giorno 16.02.2023;

A voti unanimi

DELIBERA

Sulla base di quanto specificato in premessa:

1) di approvare lo schema di "Convenzione in materia di farmacovigilanza ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017, in attuazione dell'accordo sancito dalla conferenza stato - regioni del 6 giugno 2019 (quota del 20% destinata ai progetti regionali, punto 7.3), che si allega sub "A" al presente atto a formarne parte integrante e sostanziale;

2) di dare atto che le risorse di cui alla suddetta convenzione, pari ad euro 315.102,99 (trecentoquindicimilacentodue/99), verranno erogate dall'AIFA secondo le modalità indicate all'art. 3 della Convenzione di cui all'allegato A parte integrante e sostanziale del presente atto e saranno acquisite sul pertinente capitolo di entrata n. 22062 del bilancio di previsione regionale.

Il presente atto è pubblicato integralmente sul BURT ai sensi degli articoli 4, 5 e 5 bis della L.R. 23/2007 e sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'art.18 della L.R. 23/2007.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

IL DIRIGENTE RESPONSABILE
CLAUDIO MARINAI

IL DIRETTORE
FEDERICO GELLI

AVPM-AM-LEG/ARM

**CONVENZIONE**

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

TRA

l'Agenzia Italiana del Farmaco, di seguito indicata come AIFA, con sede legale in Roma, Via del Tritone n. 181 - 00187, C.F. n. 97345810580 e P. IVA n. 08703841000, nella persona della dott.ssa Anna Rosa Marra, nata a Nocera Inferiore (SA) il 25 aprile 1965, in qualità di sostituto del Direttore Generale, e, per la carica, legale rappresentante *p.t.* dell'Agenzia Italiana del Farmaco, in virtù dei poteri conferiti dal decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, elettivamente domiciliato presso la sede in Roma, Via del Tritone n. 181;

E

la Regione Toscana, P. IVA n.01386030488, rappresentata dal dott. Eugenio Giani, Presidente *pro tempore*, che delega il dott. Claudio Marinai, nato a Dicomano (FI), il 19 marzo 1957, in qualità di Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica e Dispositivi, il quale interviene nella presente convenzione in virtù della delibera n. 18072 del 6 novembre 2019;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTA la legge 27 dicembre 2006, n. 296 (legge finanziaria 2007), con particolare riguardo all'articolo 1, comma 819, che prevede che con Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della Salute, sono definiti gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole

regioni per l'utilizzazione delle risorse disponibili di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 (legge finanziaria 1998), confluite nelle fonti di finanziamento del bilancio ordinario dell'AIFA;

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

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

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

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

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. 94/CSR del 6 giugno 2019, sancito su proposta del Ministro della Salute ai sensi dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017;

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

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

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

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

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

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

VISTA la determina del Direttore Generale n. 343 del 28 luglio 2022, avente ad oggetto *“Modifica e sostituzione della determinazione AIFA n. 596 del 12 maggio 2021, recante “Istituzione della Commissione di Valutazione dei progetti presentati nell’ambito dei programmi di farmacovigilanza attiva di cui all’articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per l’utilizzazione delle risorse di cui all’articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449”, così come integrata dalla determinazione AIFA n. del 910 del 4 agosto 2021;*

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

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

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

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

CONSIDERATO che, in data 26 novembre 2021, la C.d.V. ha ritenuto n. 1 progetto presentato dalla Regione non idoneo al finanziamento, dando alla stessa la possibilità, al fine di accedere alla quota del 20% in esame, di presentare, per la successiva valutazione da parte dell’AIFA, una nuova progettualità in linea con i requisiti stabiliti dal sopra citato avviso alle Regioni o di comunicare formalmente la rinuncia al relativo finanziamento;

VISTO che, con nota acquisita con protocollo AIFA n. AVPM/19588/A del 18 febbraio 2022, la Regione ha sottoposto all’AIFA n. 1 nuovo progetto regionale unitamente al relativo allegato tecnico e budget economico;

VISTO che, in data 2 dicembre 2022, la C.d.V. ha valutato positivamente/approvato il contenuto tecnico, l'impatto e la rilevanza scientifica dei progetti regionali presentati;

VISTO, inoltre, che in pari data la C.d.V. ha valutato positivamente la congruità economica del piano finanziario presentato dalle regioni a corredo dei sopra citati progetti;

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

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

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

**Art. 1
Premesse**

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

**Art. 2
Oggetto**

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

2. Con la presente convenzione viene finanziato un totale di n. 2 progetti regionali per una somma complessiva pari a € 315.102,99 (trecentoquindicimilacentodue/99) di cui al sopra citato punto 7.3 dell'allegato A):

a) *"Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and related appropriate use evaluation; the MANDALORE study - Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE"*, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Matteo Fornai, costo del

progetto (punto 7.3): € 157.551,49 (centocinquantasettemilacinquecentocinquantuno/49), Codice Unico di Progetto (CUP): I57G23000030002;

- b) *“Pattern prescrittivo, appropriatezza d’uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza - Acronimo PERSONA (PrEscRiption and Safety of chrOnic drug treatments during pregnANcy)”*, Responsabile tecnico-scientifico del progetto: Prof. Alfredo Vannacci, costo del progetto (punto 7.3): € 157.551,50 (centocinquantasettemilacinquecentocinquantuno/50), Codice Unico di Progetto (CUP): B53C23000050002.

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

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

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

Art. 3

Finanziamento, criteri e modalità di erogazione dei fondi

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

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

- a) un primo acconto pari al 40% del finanziamento previsto per tutti i progetti regionali di cui al precedente articolo 2, comma 2, all’atto della stipula della presente convenzione e comunque non oltre 30 (trenta) giorni dalla data di efficacia della stessa ai sensi dell’articolo 7.
- b) una quota pari al 50% del finanziamento previsto per ogni singolo progetto regionale, all’esito positivo delle verifiche effettuate dall’AIFA sulle relative rendicontazioni tecnico-scientifiche (modello A – allegato n. 6) e rendicontazioni economiche (modello B – allegato n. 7) intermedie. Tale documentazione dovrà essere inviata a metà della durata del progetto.

La data di scadenza per la trasmissione dei suddetti modelli è calcolata a partire dalla data di avvio effettivo del progetto così come comunicato ad AIFA ai sensi dell'articolo 4, comma 2. La documentazione pervenuta viene valutata dall'AIFA entro 90 (novanta) giorni dalla data di ricezione, fatti salvi i tempi necessari per acquisire, ove richiesta, la documentazione integrativa. All'esito positivo della verifica, l'AIFA eroga la quota spettante entro i successivi 30 (trenta) giorni.

- c) una quota a saldo pari al 10% del finanziamento previsto per ogni singolo progetto regionale, nel limite di quanto effettivamente speso e rendicontato dalla Regione, all'esito positivo delle verifiche effettuate dall'AIFA sulle relative rendicontazioni tecnico-scientifiche (modello A) e rendicontazioni economiche (modello B) finali. Tale documentazione dovrà essere inviata a conclusione del progetto. La data di scadenza per la trasmissione dei suddetti modelli è calcolata a partire dalla data di avvio effettivo del progetto così come comunicato ad AIFA ai sensi dell'articolo 4, comma 2. La documentazione pervenuta viene valutata dall'AIFA entro 90 (novanta) giorni dalla data di ricezione, fatti salvi i tempi necessari per acquisire, ove richiesta, la documentazione integrativa. All'esito positivo della verifica, l'AIFA eroga la quota spettante entro i successivi 30 (trenta) giorni.
3. L'importo pari ad € 0,01 (zero,01 centesimi), corrispondente alla differenza tra l'ammontare dell'intera quota del 20% (pari ad € 315.103,00) e il finanziamento complessivo previsto per i progetti regionali (pari ad € 315.102,99) individuati dal precedente articolo 2, comma 2, confluisce nel fondo di farmacovigilanza di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449.

Art. 4

Obblighi della Regione

1. La Regione, entro e non oltre 180 (centottanta) giorni dalla data di accredito delle quote di cui all'articolo 3, comma 2, si impegna a perfezionare i trasferimenti dei finanziamenti a tutte le unità operative designate secondo le proprie disposizioni e a garantire l'avvio delle attività in tutte le predette unità operative. La Regione è tenuta a comunicare tempestivamente all'AIFA, e comunque non oltre 15 (quindici) giorni, sia la data del trasferimento del finanziamento che quella di avvio delle attività progettuali.

2. La Regione si impegna nel coordinamento dei Responsabili Scientifici che la stessa ha individuato per la realizzazione dei progetti regionali finanziati dall'AIFA di cui all'articolo 2, comma 2.
3. La Regione provvede a trasmettere all'AIFA, per ciascun progetto regionale, le rendicontazioni (tecnico-scientifico ed economiche) sia intermedie che finali entro e non oltre il termine di 60 (sessanta) giorni dalle rispettive date di metà e di fine progetto, utilizzando gli appositi modelli di rilevazione dati (modello A e modello B). Tali date sono calcolate a partire dalla data di avvio effettivo del progetto di cui all'art. 4, comma 2.
4. La Regione garantisce, inoltre, che le predette attività vengano condotte in ottemperanza alla normativa vigente in materia di studi osservazionali e di gestione delle reazioni avverse. Nel caso di affidamento dei progetti a soggetti esterni alla Regione, dotati di autonomia sotto il profilo amministrativo e gestionale, la Regione stessa è tenuta a prevedere, nello specifico atto di affidamento, l'impegno formale da parte dell'ente affidatario a svolgere le attività in ottemperanza alla normativa vigente, in particolare in materia di studi osservazionali e di gestione delle reazioni avverse.
5. La Regione si impegna a dare tempestiva comunicazione all'AIFA degli impedimenti sopravvenuti tali da precludere l'avvio o determinare un ritardo nell'esecuzione dei progetti regionali oggetto della presente convenzione.
6. A conclusione dei progetti regionali, la Regione si impegna alla restituzione delle somme non computate nelle rendicontazioni di cui all'articolo 3 ovvero delle quote non impegnate per le finalità che ne hanno giustificato l'erogazione. Tali somme confluiscono nel fondo di farmacovigilanza di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449.
7. L'eventuale proroga delle scadenze previste dal presente articolo potrà essere concessa dall'AIFA solo all'esito positivo della valutazione di apposita richiesta - formalmente motivata e documentata – presentata dalla Regione.

Art. 5

Referenti e monitoraggio delle attività

1. L'AIFA individua quale referente incaricato del monitoraggio delle attività tecnico-scientifiche oggetto della presente convenzione il dirigente *pro tempore* dell'Area Vigilanza Post-Marketing e quale referente incaricato dell'erogazione del finanziamento e delle verifiche amministrativo-contabili relative alle spese effettivamente sostenute per la realizzazione dei

progetti regionali di cui all'articolo 2, comma 2, il dirigente *pro tempore* dell'Ufficio Contabilità e Bilancio.

2. La Regione, per le attività oggetto della presente convenzione, individua quale referente scientifico la dott.ssa Maria Parrilli (mail: maria.parrilli@uslcentro.toscana.it); e quale referente amministrativo-contabile la dott.ssa Maria Bianca Trigliozi (mail: mariabianca.trigliozi@regione.toscana.it). Tali figure garantiscono il collegamento operativo tra la Regione medesima e l'AIFA in relazione all'espletamento delle predette attività.

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

Art. 6

Destinazione del finanziamento

1. La Regione è tenuta a destinare a titolo esclusivo il finanziamento di cui all'articolo 3 alla realizzazione dei progetti regionali oggetto della presente convenzione. Il suddetto finanziamento non può superare le quote indicate nel predetto articolo 3 e riportate negli allegati tecnici e nei modelli di budget economico.

2. Eventuali esuberanti di spesa derivanti dalla realizzazione dei progetti in questione saranno sostenuti esclusivamente con le risorse proprie della Regione.

Art. 7

Efficacia e durata

1. La presente convenzione ha efficacia a partire dalla data della sottoscrizione da parte dell'AIFA.

2. La durata della presente convenzione è pari a n. 5 (cinque) anni e non è tacitamente rinnovabile.

3. La validità della presente convenzione è prorogabile, anche limitatamente a singoli progetti, con adeguata motivazione da parte della Regione, fino al completamento dei progetti regionali oggetto della stessa.

Art. 8

Impossibilità sopravvenuta

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

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

Art. 9 Inadempimento

1. Nel caso in cui l'AIFA rilevi una condizione di inadempienza da parte della Regione alle previsioni contenute nell'articolo 4 della presente convenzione, ovvero nel caso di non osservanza delle prescrizioni e delle scadenze ivi previste a carico di tutti i progetti oggetto della presente convenzione o di mancata realizzazione totale o parziale degli stessi o degli obiettivi in essi dichiarati, provvederà, ai sensi dell'art. 1454 del codice civile, a trasmettere a mezzo PEC una diffida ad adempiere entro 90 (novanta) giorni. Qualora l'inadempimento si protragga oltre il termine previsto, l'AIFA attiverà una procedura di risoluzione, ai sensi dell'art. 1453 del codice civile, ed avrà facoltà di revocare il finanziamento e di richiedere la restituzione delle relative somme erogate.

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

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

Art. 10 Utilizzabilità dei dati raccolti

1. La Regione garantisce all'AIFA, per i soli fini istituzionali, il diritto all'utilizzazione, diffusione e pubblicazione dei risultati conseguiti e dei dati raccolti nell'ambito delle attività dei progetti regionali finanziati.
2. Nel caso di effettivo esercizio del diritto di utilizzo, l'AIFA provvede a darne comunicazione alla Regione e a citare il nominativo del Responsabile tecnico-scientifico del progetto (individuato negli allegati tecnici).
3. La Regione può procedere alla divulgazione e pubblicazione scientifica dei risultati delle attività finanziate solo dopo averli resi disponibili all'AIFA.
4. La Regione garantisce che tutte le pubblicazioni riguardanti le attività finanziate ed i risultati conseguiti dai Responsabili tecnico-scientifici dei progetti dalla stessa individuati facciano menzione, tra i riconoscimenti, del finanziamento ricevuto da parte dell'AIFA.
5. Nel rispetto della vigente normativa in materia di protezione dei dati e della procedura operativa AIFA relativa alla pubblicazione dei dati provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, la Regione può utilizzare per finalità istituzionali i dati a propria disposizione in virtù delle attività oggetto della presente convenzione.

Art. 11 **Trattamento dei dati personali**

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

Privacy), nonché del Regolamento (UE) 2016/679, per le finalità esclusivamente connesse all'attuazione dei progetti affidati.

Art. 12

Riservatezza e codice di condotta

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

Art. 13

Foro competente

1. Per ogni controversia che dovesse insorgere tra le Parti circa la validità, l'esecuzione, la risoluzione e l'interpretazione della presente convenzione, che non venisse risolta bonariamente fra le stesse, sarà competente in via esclusiva il Foro di Roma.

Art. 14

Registrazione

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

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

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per l'Agenzia Italiana del Farmaco

Per la Regione Toscana

Il sostituto del Direttore Generale

il Responsabile del Centro Regionale di
Farmacovigilanza e Dirigente del Settore
Assistenza Farmaceutica e Dispositivi

Anna Rosa Marra

Claudio Marinai

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 1341 cod. civ., il dott. Claudio Marinai, in qualità di Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica e Dispositivi, dichiara di accettare tutte le condizioni e i patti contenuti nella presente convenzione e di aver particolarmente considerato quanto stabilito e convenuto con essa. In particolare, dichiara di approvare specificatamente le clausole e le condizioni di seguito elencate:

Art. 3: Finanziamento, criteri e modalità di erogazione dei fondi;

Art. 4: Obblighi della Regione;

Art. 5: Referenti e monitoraggio delle attività;

Art. 6: Destinazione del finanziamento;

Art. 8: Impossibilità sopravvenuta

Art. 9: Inadempimento;

Art. 10: Utilizzabilità dei dati raccolti;

Art. 11: Trattamento dei dati personali;

Art. 12: Riservatezza e codice di condotta;

Art. 13: Foro competente;

Art. 14: Registrazione.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per la Regione Toscana

Il Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica e Dispositivi

Claudio Marinai

Allegati:

1. *Modulo C1-allegato tecnico del progetto regionale "Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and related appropriate use evaluation; the MANDALORE study - Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE";*
2. *Modello C2 – modello budget economico progetto regionale "Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and related appropriate use evaluation; the MANDALORE study - Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE";*

3. *Modulo C1-allegato tecnico del progetto regionale "Pattern prescrittivo, appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza - Acronimo PERSONA (PrEscRiption and Safety of chrOnic drug treatments during pregNancy)";*
4. *Modello C2 – modello budget economico progetto regionale "Pattern prescrittivo, appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza - Acronimo PERSONA (PrEscRiption and Safety of chrOnic drug treatments during pregNancy)";*
5. *Modello di rimodulazione del budget;*
6. *Modello A – rendicontazione tecnico-scientifica;*
7. *Modello B – rendicontazione economica.*

0148466-22/12/2022-AIFA-AIFA_AVPM-A

Allegato C1

**FAC-SIMILE ALLEGATO TECNICO PROGETTI REGIONALI
FONDI FV 2015, 2016 e 2017
(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)**

Informativa sul trattamento dei dati personali

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

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

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento).

L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzione generale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.

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

REGIONE: TOSCANA

RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO *	
Nome e Cognome:	Alfredo Vannacci
Struttura di Appartenenza:	Università degli Studi di Firenze – Dip. NEUROFARBA
Indirizzo:	viale Pieraccini 6, 50139 Firenze
Telefono:	347 04 65 493
E-mail:	alfredo.vannacci@unifi.it
PEC:	alfredo.vannacci@pec.it

TITOLO PROGETTO	Pattern prescrittivo, appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza
	Acronimo PERSONA (PrEscRiption and Safety of chrOnic drug treatments during pregNancy)
DURATA DEL PROGETTO	36 mesi

ABSTRACT DEL PROGETTO (max 2000 caratteri)
La gravidanza è un importante momento della vita della donna non ancora sufficientemente indagato a livello di popolazione dal punto di vista farmacologico, soprattutto per quanto riguarda il pattern prescrittivo, l'appropriatezza d'uso e la sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche. Ciò avviene sia a causa dell'esclusione delle donne in gravidanza dalle sperimentazioni pre marketing, sia per la carenza di studi epidemiologici <i>ad hoc</i> nel post marketing. Negli ultimi anni tale aspetto ha assunto ancora maggiore importanza, considerando l'impatto che la pandemia da SARS-CoV-2 può aver avuto sulla continuità degli schemi terapeutici applicati nella pratica clinica. Il progetto PERSONA si propone di migliorare le conoscenze sulla sicurezza e sull'uso dei farmaci utilizzati per la gestione delle patologie croniche in gravidanza. Inoltre, considerato l'impatto della pandemia da SARS-CoV-2, il progetto si propone di valutare le variazioni in termini di

pattern prescrittivi osservabili per i farmaci ad uso cronico nelle donne in gravidanza durante la pandemia.

Gli obiettivi del progetto saranno perseguiti attraverso un approccio retrospettivo che prevede:

- l'analisi del flusso informativo regionale delle prescrizioni farmaceutiche (SPF, FED);
- l'analisi del flusso informativo regionale del pronto soccorso (PS);
- l'analisi del flusso informativo regionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO);
- l'analisi del flusso informativo regionale del certificato di assistenza al parto (CEDAP).

Come output del progetto saranno predisposte linee di indirizzo:

- per il monitoraggio dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza;
- per l'identificazione degli esiti clinici associati all'utilizzo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza;
- per la prevenzione degli esiti clinici associati all'utilizzo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza.

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- X Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare _____)
- Non applicabile

INTRODUZIONE/BACKGROUND

La gravidanza può rappresentare un periodo molto complesso della vita di una donna [1-3]. Le condizioni cliniche che si possono instaurare durante la gravidanza e per le quali si rende necessario un trattamento specifico (farmacologico e non) sono molteplici. Tra i quadri più studiati troviamo diabete gestazionale, malattie cardiovascolari pregresse o sviluppatesi durante la gravidanza, malattie autoimmuni, alterazioni della coagulazione e stati trombofilici, gravidanze insorte in donne affette da malattie croniche, nonché tutte le gravidanze successive ad una perdita perinatale [4-7].

È importante ricordare che il principale impulso per la nascita della moderna farmacovigilanza (FV) è stato il disastro della talidomide, un farmaco commercializzato a partire dagli anni '50 del secolo scorso e impiegato nel trattamento dei disturbi del primo trimestre di gravidanza come antiemetico e ipnotico. Come è noto, le donne trattate con questo farmaco diedero alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti, ponendo drammaticamente l'accento sulle problematiche legate alla sperimentazione dei farmaci in gravidanza, che perdurano tutt'oggi [8].

Dopo oltre mezzo secolo di storia della FV, la gravidanza rimane un importante contesto di popolazione non ancora sufficientemente indagato, soprattutto per quanto riguarda il pattern prescrittivo e la sicurezza d'uso di farmaci [4-10] e prodotti di origine naturale (es. integratori e supplementi alimentari) [11-12]. Allo stesso modo, il problema della salute psico-fisica perinatale rimane ancora un importante elemento che necessita di ulteriori valutazioni, è strettamente legato all'appropriatezza e sicurezza d'uso di farmaci ed influenza profondamente anche il benessere sociale della donna durante la gravidanza e dopo il parto [1-2, 13].

La mancanza di solide prove di sicurezza in questi gruppi di popolazione è legata da un lato alla loro esclusione dalle sperimentazioni pre marketing [8], dall'altro alla carenza di studi epidemiologici *ad hoc* nel post marketing (come ad esempio studi di "*real world evidence*" e "*clinical practice*"). Ricordiamo ad esempio che, anche al di fuori della gravidanza, le donne assumono mediamente più farmaci degli uomini, ma sono meno rappresentate negli studi clinici. Inoltre, le donne sono caratterizzate da ciclicità ormonali e specifici cambiamenti legati alle diverse fasi della vita, risultando pertanto soggette ad una maggiore incidenza e gravità delle reazioni avverse a farmaci (*adverse drug reactions*, ADRs) rispetto al sesso maschile.

Risulta dunque fondamentale migliorare le conoscenze sulla sicurezza e sull'uso dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza per valutare, ed eventualmente prevenire, i rischi legati alla possibile assunzione del farmaco da parte delle madri. In particolare, il progetto PERSONA si propone di analizzare e descrivere il pattern prescrittivo, l'appropriatezza d'uso e la sicurezza di farmaci durante la gravidanza. Tutto ciò, esaminando i dati di farmacoepidemiologia e FV alla luce dell'impatto della pandemia da COVID-19 su questo specifico gruppo di popolazione [14-15].

Il progetto PERSONA si propone di raggiungere questi scopi e sarà sviluppato in sinergia tra gli operatori del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino dell'Università degli Studi di Firenze (U1) e del laboratorio PeaRL Perinatal Research Laboratory (U2) congiuntamente costituito tra il medesimo Dipartimento e la Fondazione CiaoLapo ETS. Il progetto si avvarrà inoltre della collaborazione già in essere tra questi soggetti e l'Unità di Epidemiologia della ASL Toscana Centro (U3) con cui è in atto un accordo finalizzato a realizzare studi scientifici nel settore della farmacoepidemiologia, alla valutazione epidemiologica dell'uso razionale dei farmaci e il monitoraggio della salute perinatale (con particolare riferimento alla esposizione a farmaci e tossici prima e durante la gravidanza e dopo il parto). Il progetto si avvarrà inoltre delle competenze tecniche dello SCARAB LAB (U4), Laboratorio di Soluzioni Tecnologiche per la Farmacologia Clinica, la Farmacovigilanza e la Bioinformatica, congiuntamente costituito tra il Dipartimento NEUROFARBA e le aziende di informatica Spindox Spa e Dynamedics Srl.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo/i primario/i

- Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza (FV e farmacoepidemiologia);
- Stima dell'incidenza di aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza (FV e farmacoepidemiologia);

	● Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione, aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata all'utilizzo dei farmaci ad uso cronico controindicati in gravidanza (<u>FV e farmacoepidemiologia</u>).
Obiettivo/i secondario/i	● Descrivere il pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza (<u>farmacoutilizzazione</u>); ● Descrivere le variazioni del pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza durante la pandemia da SARS-CoV-2 (<u>farmacoutilizzazione</u>). ● Descrivere l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza (<u>appropriatezza prescrittiva</u>).

MATERIALI E METODI

Identificazione della coorte

Saranno considerate come eleggibili per l'ingresso nella coorte:

- tutte le donne in età fertile (età compresa tra i 15 e i 44 anni) AND
- con almeno una prescrizione di farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche prescritti a carico del servizio sanitario regionale (SSR, classe A + classe H) nel flusso informativo regionale delle prescrizioni farmaceutiche (prestazioni farmaceutiche erogate dalle farmacie sia private che pubbliche, flusso SPF e farmaci erogati direttamente, flusso FED).

Di queste saranno incluse nella coorte tutte le donne con

- almeno un record nel flusso informativo regionale del CEDAP (parto o evento di perdita successivo al 180° giorno) OR
- almeno un record nel flusso informatico regionale degli accessi al PS o delle schede di dimissione ospedaliera indicativo di un evento di perdita nei primi 180 gg.

Saranno quindi considerate includibili tutte le donne in età fertile (età compresa tra i 15 e i 44 anni) residenti nel territorio della AUSL Toscana Centro nel periodo compreso dal 1 gennaio 2017 al 31 dicembre 2021. Di queste saranno incluse nella coorte coloro che hanno ricevuto almeno una prescrizione di uno dei farmaci di interesse che abbiano partorito o subito un evento di perdita.

La data indice corrisponderà alla data del parto o dell'evento di perdita. A partire dalla data indice verranno considerate tutte le prescrizioni dei farmaci di interesse registrate entro i 36 mesi precedenti (*lookback*). Le donne accumuleranno tempo/persona a partire dalla prima prescrizione fino alla prima data corrispondente ad uno dei seguenti eventi: l'esito clinico di interesse (accesso in PS/ospedalizzazione, aborto, parto pretermine, malformazioni alla nascita), l'eventuale fine dell'assistenza da parte del SSR (uscita dai database), o la fine dello studio (31 dicembre 2021).

Saranno escluse dalla coorte tutte le donne che hanno avuto almeno una gravidanza e che hanno ricevuto l'ultima prescrizione dei farmaci di interesse oltre i 36 mesi precedenti la data indice.

Il progetto PERSONA verrà sviluppato sui flussi regionali (SPF, FED, PS, SDO, CEDAP) relativi alla

Fac-simile Allegato Tecnico Progetti Regionali Fondi FV 2015, 2016 e 2017

popolazione residente nella AUSL Toscana Centro che, al 31 dicembre 2021, risulta essere pari a 1.620.758 assistibili, dei quali 836.751 assistiti sono rappresentati da soggetti di sesso femminile. Di questi, 36.402 (4,35%) soggetti di sesso femminile hanno un'età fra compresa fra i 15 e i 19 anni, 36.565 (4,37%) fra 20-24 anni, 37.721 (4,51%) fra 25-29 anni, 42.978 (5,14%) fra 30-34 anni, 47.806 (5,71%) fra 35-39 anni, e 55.743 (6,66%) fra 40-44 anni. In totale, le donne in età fertile residenti nella AUSL Toscana Centro al 31 dicembre 2021 potenzialmente includibili nelle analisi del progetto PERSONA sono 257.215.

Grazie alla collaborazione con il team del progetto Mom-Net (ulteriori dettagli nel paragrafo dedicato), per la determinazione dell'incidenza di aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associati ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza potrà essere utilizzato l'algoritmo "ConcePTION Pregnancy", uno strumento *ad hoc* che consente di migliorare gli studi sull'uso e la sicurezza dei farmaci in gravidanza sulla base di dati esistenti. Questo algoritmo applica uno schema concettuale comune a sorgenti di dati europee eterogenee: in tutte cerca di identificare tutte le gravidanze e di attribuire a ciascuna, nel modo migliore possibile, inizio, fine e tipo di fine. Sarà così possibile recuperare gravidanze non individuabili interrogando solo le informazioni registrate alla fine della gravidanza (flusso CEDAP). Rilevare le gravidanze in corso e con esito sconosciuto può aumentare sostanzialmente le coorti in studio, con il potenziale di valutare ampiamente l'impatto delle decisioni normative, e di indagare rapidamente questioni emergenti, come l'utilizzo di farmaci nelle gravidanze esposte a COVID. In Toscana l'insieme delle gravidanze identificate è costituito da gravidanze registrate nel certificato di assistenza al parto (circa il 75%), codici diagnostici, visite specialistiche e consultoriali. L'applicazione dell'algoritmo "ConcePTION Pregnancy" permetterà di recuperare circa il 25% delle gravidanze non registrate nel registro nascite [16].

Farmaci ad uso cronico

I farmaci ad uso cronico di interesse per il progetto PERSONA saranno rappresentati da:

- Antiasmatici (classe ATC R03*)
- Anticoagulanti (classe ATC B01*)
- Antidiabetici (classe ATC A10*)
- Antiepilettici (classe ATC N03*)
- Antipertensivi (classi ATC C02*, C03*, C07*, C08*, C09*)
- Antireumatici (classe ATC M01*)
- Antivirali (classe ATC J05*)
- Immunosoppressori (classe ATC L04*)
- Ipolipemizzanti (classe ATC C10*)
- Preparazioni tiroidee (classe ATC H03*)
- Psicofarmaci (classi ATC N05*, N06*)

Outcomes dello studio**Primari (farmacovigilanza)**

- Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza tramite l'analisi del flusso informativo regionale del PS, delle SDO e del CEDAP.
- Stima dell'incidenza di aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza tramite l'analisi del CEDAP, del flusso informativo regionale del PS e delle SDO. Tale incidenza sarà stratificata sulla base delle diverse classi di farmaci ad uso cronico.
- Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione, aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata all'utilizzo dei farmaci ad uso cronico controindicati in gravidanza tramite l'analisi del flusso informativo regionale delle prescrizioni farmaceutiche (SSR, classe A + classe H) e del CEDAP. Tale incidenza sarà stratificata sulla base delle diverse classi di farmaci controindicati.

L'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione, aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata all'utilizzo di (1) farmaci per il trattamento delle patologie croniche e di (2) farmaci controindicati in gravidanza sarà calcolata per ogni classe farmacologica in studio, stratificando, dove possibile, le stime di incidenza per le principali caratteristiche demografiche (es., classi di età, origine etnica, ecc.) e cliniche (es., presenza di comorbidità, presenza di farmaci concomitanti, numero di gravidanze precedenti, storia di precedenti aborti, ecc.).

Secondari (farmacoutilizzazione, farmacoepidemiologia e appropriatezza prescrittiva)

- Descrizione del pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza tramite l'analisi del flusso informativo regionale delle prescrizioni farmaceutiche (SSR, classe A + classe H) e del CEDAP.
- Descrizione delle variazioni del pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza durante la pandemia da SARS-CoV-2 tramite l'analisi del flusso informativo regionale delle prescrizioni farmaceutiche (SSR, classe A + classe H) e del CEDAP (analisi *pre-post*).
- Descrizione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza tramite uno studio di popolazione basato sul linkage di sistemi informativi sanitari (SPF, FED, CEDAP) e successiva analisi comparativa con le principali linee guida nazionali e internazionali. Per rilevare l'appropriatezza prescrittiva saranno analizzati le prescrizioni e il consumo di farmaci tra le donne in gravidanza per identificare eventuali criticità relative a prescrizioni clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno, con particolare attenzione all'utilizzo di farmaci controindicati in gravidanza.

Nella prima fase dello studio saranno analizzate le prescrizioni dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche sia nella fase pre-pandemica, sia in quelle degli outbreak epidemici, sia in quelle successive. Il periodo di osservazione pre-pandemico sarà costituito dal triennio 2017-2019 (dal 1 gennaio 2017 al 31 dicembre 2019) e dai primi due mesi del 2020 (dal 1 gennaio 2020 al 29 febbraio 2020), mentre per le fasi degli outbreak epidemici sarà preso in considerazione il periodo 1 marzo 2020 - 31 dicembre 2021.

I risultati delle analisi in fase pre-pandemica costituiranno il riferimento per il confronto con i risultati delle valutazioni epidemiologiche relative alla fase degli outbreak epidemici e a quelli delle fasi successive.

Le eventuali criticità in termini di appropriatezza di impiego dei farmaci in gravidanza che potranno emergere dal progetto PERSONA potranno evidenziare la necessità di una programmazione a medio lungo termine di interventi specifici riguardanti:

1. la ricerca e la raccolta dei dati sulla sicurezza del consumo di farmaci in gravidanza;
2. l'aggiornamento continuo dei professionisti sanitari - in particolare medici di medicina generale e ginecologi;
3. l'offerta di informazione alle donne in età riproduttiva e al pubblico in generale.

Per promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e facilitare l'accesso alle informazioni alle donne e ai cittadini, potranno essere previsti piani educazionali *ad hoc* che saranno resi disponibili grazie alla collaborazione con la Fondazione CioLapo ETS partner della U2, Laboratorio Congiunto di Ricerca Perinatale PeaRL.

Gestione reazioni avverse da farmaci

Trattandosi di uno studio basato su un uso secondario di dati, non viene previsto alcun inserimento in rete di eventuali reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR), così come previsto dalla normativa vigente e dalla POS dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Rapporto del progetto PERSONA con la rete MoM-Net

Data la compresenza sul territorio della Regione Toscana della rete MoM-Net (*Monitoring Medication Use During Pregnancy Network*), nella prima fase del progetto PERSONA si prevede di interagire direttamente con la suddetta rete (tramite ARS Toscana) per ottimizzare la messa in atto del dataset di PERSONA. In questo modo, una volta effettuato il setup del progetto, la coordinazione con i ricercatori della rete MoM-Net eviterà di replicare analisi già condotte, permettendo così ai due progetti di perseguire obiettivi differenti. Il progetto PERSONA sarà così in grado di realizzare nuovi algoritmi, validandoli su scala locale, con la possibilità di estenderli successivamente su scala maggiore in una eventuale riproposizione futura del progetto. In particolare, il già citato algoritmo "ConcePTION Pregnancy" è stato reso disponibile dopo la sospensione delle attività di MoM-Net; la sua applicazione al dataset di PERSONA varrà come *proof of concept* per una validazione sulla popolazione toscana, in vista di una futura estensione a campioni più grandi, quando le attività di MoM-Net dovessero essere riproposte su scala maggiore di quella qui presentata. Un valore aggiunto apportato dal progetto PERSONA sarà inoltre rappresentato dalla valutazione degli esiti della gravidanza in rapporto all'esposizione ai farmaci ed il miglioramento della definizione dello stato di gravidanza, con particolare riferimento

alla individuazione delle perdite del primo trimestre, che per definizione, non rientrano nel flusso del CEDAP.

Si sottolinea infine che nell'ambito di PERSONA è previsto il coinvolgimento diretto degli stakeholder dell'area perinatale (sia operatori sanitari, sia donne in gravidanza) tramite i contatti della Fondazione CiaoLapo ETS, che possono rappresentare un valore aggiunto sia nella definizione degli endpoint clinici specifici, sia nella disseminazione dei risultati.

Cronoprogramma

- **Integrazione dei flussi, record linkage e definizione delle coorti - 1° anno**

- In linea generale si ritiene che i primi 12 mesi del progetto saranno dedicati al recupero, al consolidamento e alla integrazione dei 5 flussi regionali (SPF, FED, PS, SDO, CEDAP) attraverso i quali sarà costituito il dataset PERSONA (a cura delle U1 e U4). Una volta effettuato il record linkage, il dataset sarà validato utilizzando i dati epidemiologici consolidati della AUSL Toscana Centro (U2), relativi all'Area Vasta di Firenze, che saranno utilizzati come gold standard. Il personale clinico della U3 sarà coinvolto nella valutazione delle esposizioni e nella validazione del dataset.

- **Analisi del dataset - 2° anno**

- Nel corso del secondo anno del progetto saranno condotte le analisi delle varie coorti di esposizione relative agli ATC riportati nella sezione dei metodi, sotto il coordinamento della U1 ed a cura di tutte le unità coinvolte nel progetto (U1, U2, U3 e U4). Si ritiene di poter condurre le analisi con una tempistica media di un ATC al mese, con un processo che impegnerà circa 12-15 mesi.

- **Discussione, disseminazione e pubblicazione dei risultati - 3° anno**

- Nel corso del terzo anno del progetto saranno concluse le analisi delle varie coorti di esposizione e una volta avuti a disposizione i risultati, questi verranno discussi da tutti i gruppi partecipanti (U1, U2, U3 e U4) al fine di soddisfare gli endpoint previsti dal progetto. In particolare, sarà definita innanzitutto la prescrizione degli ATC indicati (farmacoutilizzazione), ne sarà valutata l'appropriatezza prescrittiva (farmacoepidemiologia) e sarà discusso l'impatto sugli esiti delle gravidanze (farmacovigilanza). Negli ultimi mesi del progetto, a cura delle U1 e U2, saranno predisposte delle linee di indirizzo per la prevenzione degli esiti clinici che saranno risultati associati all'utilizzo dei farmaci in studio. Contestualmente, prima della fine del progetto, saranno messe in atto le attività di disseminazione dei risultati, che auspicabilmente proseguiranno anche nei mesi successivi.

INDICATORI DI ESITO (modalità di valutazione dei risultati e strumenti)		
OBIETTIVO/I	INDICATORE/I	STRUMENTI DI VALUTAZIONE
Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza	Analisi logistica multivariata (odds ratio)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED, PS, SDO e CEDAP
Stima dell'incidenza di aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata ai farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza	Analisi logistica multivariata (odds ratio)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED, CEDAP, Algoritmo ConcePTION Pregnancy
Stima dell'incidenza di accesso in PS/ospedalizzazione, aborto, parto pretermine e malformazioni alla nascita associata all'utilizzo dei farmaci ad uso cronico controindicati in gravidanza	Analisi logistica multivariata (odds ratio)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED, CEDAP, Algoritmo ConcePTION Pregnancy
Descrizione del pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza	Analisi descrittiva (numeri assoluti e frequenze)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED e CEDAP
Descrizione del pattern prescrittivo dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza durante la pandemia da SARS-CoV-2	Analisi descrittiva (numeri assoluti e frequenze)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED e CEDAP
Descrizione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza, con particolare attenzione all'utilizzo di farmaci controindicati in gravidanza	Analisi descrittiva (numeri assoluti e frequenze)	Analisi del flusso informativo regionale del SPF, FED e CEDAP

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Ruolo e compiti nel progetto
U1 Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia	Alfredo Niccolò	Vannacci Lombardi	Università di Firenze	Firenze	• Coordinamento del progetto • Attività scientifiche nell'area della farmacologia, terapia farmacologica e farmacovigilanza • Analisi dei dati
U2 Laboratorio PeaRL	Claudia	Ravaldi	Università di Firenze / Fondazione CiaoLapo ETS	Firenze, Prato	• Attività scientifiche nell'area della salute perinatale • Predisposizione e stesura linee di indirizzo progettuali • Coordinamento attività di disseminazione
U3 Epidemiologia	Miriam	Levi	AUSL Toscana Centro	Firenze	• Attività scientifiche nell'area della epidemiologia • Creazione e aggiornamento dei dataset progettuali • Analisi dei dati

U4 Laboratorio Scarab Lab	Roberto	Bonaiuti	Università di Firenze / Spinoff Dynamedics	Firenze	- Realizzazione e mantenimento dell'infrastruttura informatica progettuale (database con pazienti e farmaci) - Data management - Attività di disseminazione
--	---------	----------	---	---------	---

RISULTATI ATTESI

In base ai risultati ottenuti nell'ambito del progetto PERSONA saranno predisposte:

- linee di indirizzo per il monitoraggio di farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza;
- linee di indirizzo per l'identificazione degli esiti clinici associati all'utilizzo di farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza;
- linee di indirizzo per la prevenzione degli esiti clinici associati all'utilizzo di farmaci per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI RELATIVI ALLE VARIE SEZIONI (max 15 titoli)

1. Ravaldi C, Carelli E, Frontini A, Mosconi L, Tagliavini S, Cossu E, Crescioli G, Lombardi N, Bonaiuti R, Bettiol A, Facchinetti F, Vannacci A. The BLOSSOM study: Burnout after perinatal LOSS in Midwifery. Results of a nation-wide investigation in Italy. Women Birth, <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2021.01.003>.
2. Ravaldi C, Vannacci A, Homer C. Respectful language in intrapartum and newborn care. Lancet Glob Health. 2021 Jan;9(1):e17.
3. Ravaldi C, Levi M, Angeli E, Romeo G, Biffino M, Bonaiuti R, Vannacci A. Stillbirth and perinatal care: Are professionals trained to address parents' needs? Midwifery. 2018 Sep;64:53-59.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL; Lancet Ending Preventable Stillbirths study

- group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):691-702.
5. Bettiol A, Lombardi N, Crescioli G, Avagliano L, Mugelli A, Ravaldi C, Vannacci A. Pharmacological interventions for the prevention of fetal growth restriction: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Jul 26;9(7):e029467.
 6. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I, Emmi G, Di Scala G, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Virgili G, Serena C, Mecacci F, Ravaldi C, Vannacci A, Silvestri E, Prisco D. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021 Jan 21.
 7. Bettiol A, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Emmi G, Urban ML, Virgili G, Ravaldi C, Vannacci A. Pharmacological interventions for the prevention of fetal growth restriction: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jan 10.
 8. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Ravaldi C, Vannacci A. Perinatal deaths after sildenafil treatment of fetal growth restriction raise the issue of safety in randomised clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Apr;28(4):437-438.
 9. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, Ravaldi C, Levi M, Mugelli A, Ricci S, Lippi F, Azzari C, Bonanni P, Vannacci A. Vaccines Safety in Children and in General Population: A Pharmacovigilance Study on Adverse Events Following Anti-Infective Vaccination in Italy. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 30;10:948.
 10. Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M; DRIVE Public Partners. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6455-6463.
 11. Bettiol A, Lombardi N, Marconi E, Crescioli G, Bonaiuti R, Maggini V, Gallo E, Mugelli A, Firenzuoli F, Ravaldi C, Vannacci A. The Impact of Previous Pregnancy Loss on Lactating Behaviors and Use of Herbal Medicines during Breastfeeding: A Post Hoc Analysis of the Herbal Supplements in Breastfeeding Investigation (HaBIT). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Nov 8;2018:1035875.
 12. Bettiol A, Lombardi N, Marconi E, Crescioli G, Bonaiuti R, Maggini V, Gallo E, Mugelli A, Firenzuoli F, Ravaldi C, Vannacci A. The use of complementary and alternative medicines during breastfeeding: results from the Herbal supplements in Breastfeeding Investigation (HaBIT) study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;84(9):2040-2047.
 13. Ravaldi C, Bettiol A, Crescioli G, Lombardi N, Biffino M, Romeo G, Levi M, Bonaiuti R, Vannacci A. Italian translation and validation of the Perinatal Grief Scale. *Scand J Caring Sci*. 2020 Sep;34(3):684-689.

14. Ravaldi C, Vannacci A. The COVID-ASSESS dataset - COVID19 related anxiety and stress in prEgnancy, poSt-partum and breaStfeeding during lockdown in Italy. Data Brief. 2020 Dec;33:106440.
15. Ravaldi C, Ricca V, Wilson A, Homer C, Vannacci A. Previous psychopathology predicted severe COVID-19 concern, anxiety, and PTSD symptoms in pregnant women during "lockdown" in Italy. Arch Womens Ment Health. 2020 Dec;23(6):783-786.
16. Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, Paoletti O, Nordeng H, Wallach-Kildemoes H, Ehrenstein V, Dudukina E, MacDonald T, De Paoli G, Loane M, Damase-Michel C, Beau AB, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Bergman J, Swart K, Schink T, Caverro-Carbonell C, Barrachina-Bonet L, Gomez-Lumbreras A, Giner-Soriano M, Aragón M, Neville AJ, Puccini A, Pierini A, Ientile V, Trifirò G, Rissmann A, Leinonen MK, Martikainen V, Jordan S, Thayer D, Scanlon I, Georgiou ME, Cunningham M, Swertz M, Sturkenboom M, Gini R. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan;111(1):321-331.

Allegato 1 - CV DEL RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO (max 4000 caratteri)

● Titoli di Studio

Il **Prof Alfredo Vannacci** è un medico farmacologo e tossicologo, Professore Associato di Farmacologia e Tossicologia presso l'Università degli Studi di Firenze (Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino - NEUROFARBA).

Laureato in **Medicina e Chirurgia** (1999), Specialista in **Tossicologia Medica** (2003), Dottore di Ricerca in **Farmacologia e Tossicologia** (2006).

● Incarichi universitari e in tema di Farmacovigilanza

Dal 2017 è **Professore Universitario di seconda fascia** per il settore concorsuale 05/G1 Farmacologia, Farmacologia Clinica e Farmacognosia presso l'Università degli Studi di Firenze ed è abilitato alle funzioni di Professore Universitario di **prima fascia**.

È responsabile scientifico della **Unità di ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia** del Dipartimento NEUROFARBA dell'Università di Firenze e referente universitario dell'ateneo fiorentino del **Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana**.

È titolare del corso **Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia** (B016692) nel CdL in Farmacia dell'Università degli Studi di Firenze e, nell'ambito dei corsi di Farmacologia, insegna argomenti di Farmacovigilanza nei CdL di Medicina e Chirurgia, Ostetricia, Infermieristica, Educazione professionale e nelle scuole di specializzazione in Farmacologia, Pediatria e Psichiatria.

Fac-simile Allegato Tecnico Progetti Regionali Fondi FV 2015, 2016 e 2017

Pag. 14 di 15

Presso l'ateneo fiorentino è anche coordinatore scientifico delle attività del laboratorio congiunto di **Soluzioni Tecnologiche per la Farmacologia Clinica, la Farmacovigilanza e la Bioinformatica** (Scarab Lab) e del laboratorio congiunto di **Ricerca Perinatale** (PeaRL).

- **Precedenti finanziamenti**

Ha all'attivo numerosi finanziamenti di enti locali, regionali, nazionali o internazionali. Tra quelli degli ultimi 5 anni si segnalano: finanziato da **IMI H2020 DRIVE Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness** (unità locale: € 126.770; tot: €10 milioni), finanziati da **AIFA Fondi FV PHARMALERT** (multiregionale € 170.000), **DRUG-ON** (regionale € 150.000), **OEDIPUS** (regionale € 100.000), **ANTIGONE** (regionale € 55.000), finanziati da altri enti **SAFARI Development of mobile apps for Pharmacology and Drug Surveillance** (**Regione Toscana** €27.000), **VALIRIA Semi-automatic webcrawling app** (**ASL Toscana Centro** € 20.000), **GAIA! Mobile app for the management of infections during pregnancy** (**Ente CaRiFi** €7.000)

Ha inoltre partecipato come referente scientifico locale a numerosi progetti **multiregionali AIFA Fondi FV**, coordinati da altri centri tra cui: MEREAFaPS e MEREAFaPS 5.0, MEAP e MEAP 3.0, FITOVIGGEST, FARO, CAESAR, VigiFarmacoVax, FarviGral

- **Ricerca e pubblicazioni**

Le sue **attività di ricerca** negli anni si sono particolarmente focalizzate sulla **farmacovigilanza e farmacoepidemiologia**, con particolare riferimento al tema della salute perinatale (tossicologia perinatale e studi di efficacia e sicurezza dei **farmaci in gravidanza e allattamento**), come testimoniato dalla più recenti pubblicazioni internazionali.

È autore di **218 pubblicazioni** scientifiche (fonte: Scopus) con **h-index di 33**.

I suoi principali parametri bibliometrici relativi agli anni 2017-2022 sono: 88 pubblicazioni; 736 citazioni ricevute, 9 citazioni medie per articolo, h5-index di 11.

Tra le **riviste scientifiche** più rilevanti in cui sono stati pubblicati i suoi lavori si segnalano: The Lancet, The Lancet Global Health, Annals of Internal Medicine, Journal of American Medical Directors Association, Trends in Pharmacological Sciences, Clinical Infectious Diseases, British Journal of Clinical Pharmacology, BMJ Open

L'**elenco completo delle pubblicazioni** è disponibile qui: <https://bit.ly/vannacciPM>

Il **profilo accademico** sul sito dell'Università di Firenze è disponibile qui: <https://bit.ly/AVunifi>

Data presentazione: 20 Ottobre 2022

Firma del Responsabile Tecnico - Scientifico

Aggiornato il: 21 Dicembre 2022



Prof. Alfredo Vannacci

0019588-18/02/2022-AIFA-

Allegato C2

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

REGIONE: TOSCANA

RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF ALFREDO VANNACCI

TITOLO PROGETTO: Pattern prescrittivo, appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche in gravidanza (PERSONA)

1. Personale

Titolo di Studio	Mansione	Tipologia di Contratto	Centro/Unità operativa - Istituzione	Durata (mesi)	% FTE	Retribuzione mensile (€)		Totale singola unità (€) = durata*FTE* retribuzione mensile (lordo+costi)
						Lordo ¹	Costi ²	
Medico Farmacologo	1X Coordinamento 2 ☐ Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4 ☐ Altro (specificare)	1X Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☐ Altro (specificare)	1 X Centro Coordinatore 2 ☐ Unità Operativa (specificare) - _____ - _____ - _____	36	16,67 %	4.411,46	1.639,07	36.310,44

Ingegnere elettronico/informatico/biomedico	1x Coordinamento 2□ Analisi Dati 3□ Monitor 4 x Altro (gestione del database informatico progettuale)	1□ Contratto Tempo Indeterminato 2□ Contratto Tempo Determinato 3□ Borsa di Studio 4X Altro (specificare) Cococo	1 X Centro Coordinatore 2□ Unità Operativa (specificare) - - -	36	33,33 %	2.083,33	677,09	33.121,73
Farmacista	1X Coordinamento 2X Analisi Dati 3□ Monitor 4□ Altro (specificare)	1□ Contratto Tempo Indeterminato 2□ Contratto Tempo Determinato 3□ Borsa di Studio 4x Altro (specificare) Assegno di ricerca	1 X Centro Coordinatore 2□ Unità Operativa (specificare) - - -	36	50%	2.250,00	513,45	49.742,10

Farmacista/altra laurea tecnico-scientifica	1 ☐ Coordinamento 2X Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4X Altro (stesura linee di indirizzo)	1 ☐ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4x Altro (specificare) Assegno di ricerca	1 X Centro Coordinatore 2 ☐ Unità Operativa (specificare) - _____ - _____ - _____	36	25%	1.613,92	368,31	17.840,07
Ostetrica/altra laurea tecnico-scientifica	1 ☐ Coordinamento 2X Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4X Altro (stesura linee di indirizzo)	1 ☐ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4x Altro (specificare) Assegno di ricerca	1 X Centro Coordinatore 2 ☐ Unità Operativa (specificare) - _____ - _____ - _____	36	22%	1.613,92	368,31	15.699,26
Replicare la sezione per ogni unità di personale prevista								Totale complessivo personale³ (€)152.713,60

- 1 Retribuzione del personale (importo lordo dipendente)
2 Costi relativi alla retribuzione a carico dell'istituzione a cui afferisce il personale (totale degli oneri riflessi)
3 Riportare la somma delle singole unità di personale

2. Attrezzature

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

Tipologia	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Hardware	Attrezzatura informatica necessaria per il progetto (pc desktop e laptop)	3.000,00
2. Software		
3. Materiale di Consumo		
4. Altro (specificare nella descrizione)		
		Totale (€) 3.000,00

3. Servizi

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

Tipologia	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Abbonamenti a Riviste Scientifiche	Pubblicazioni su riviste open access per la diffusione dei risultati del progetto.	1.837,90
2. Accesso a Banche Dati		
3. Altro (specificare nella descrizione)		
		Totale (€)1.837,90

4. Riunioni, Convegni e Workshop

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

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

5. Altro

Specificare altre categorie di costo non classificabili nelle voci precedenti

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

6. Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

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

Categoria	Costi stimati per il 1° anno (€)	Costi stimati per il 2° anno* (€)	Costi stimati per il 3° anno* (€)	Totale (€)
Personale	50.904,54	50.904,54	50.904,54	152.713,60
Attrezzature	2.000,00	1.000,00		3.000,00
Servizi			1.837,90	1.837,90
Riunioni, Convegni e Workshops				
Totale (€)				157.551,50

*compilare per progetti di durata superiore a 1 anno

7. Distribuzione dei costi tra i Centri / Unità Operative partecipanti

	Costi Totali (€)	%
Centro Coordinatore	157.551,50	100%
Trasferimenti ad Altri Centri / Unità operative partecipanti		
<i>(aggiungere righe per ogni centro / unità operativa partecipante beneficiaria di trasferimento di fondi)</i>		
Totale (€)	157.551,50	100%

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

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

Data 15/02/2022

Firma del Responsabile scientifico del progetto



Firmato digitalmente da
ALFREDO VANNACCI
Università degli Studi di Firenze
Firmato il 16/02/2022 17:53
Seriale certificato : 683332

LINEE GUIDA PER LA DISTRIBUZIONE DELLE SPESE E PER LA COMPILAZIONE DEL BUDGET

1. Personale

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

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

Il costo del personale sarà valorizzato nel modo indicato di seguito:

a) per ogni persona impegnata nel progetto sarà preso come base il costo effettivo annuo lordo dipendente (retribuzione effettiva annua lorda dipendente, con separata indicazione degli oneri riflessi a carico del datore di lavoro, con esclusione dei compensi per lavoro straordinario e diarie); sarà successivamente determinato il costo mensile lordo semplicemente dividendo il costo annuo lordo per 12 mesi lavorativi annui;

b) il costo da imputare al progetto sarà computato moltiplicando il costo mensile lordo per il numero di mesi-persona effettivamente dedicati al progetto, in base alla percentuale di tempo dedicato al progetto stesso rispetto al totale delle attività, come da "Modello C - *time-sheet*" da compilare in fase di predisposizione delle rendicontazioni economiche redatte durante lo svolgimento del progetto e da fornire su richiesta da parte di AIFA.

Per ciascuna figura professionale coinvolta nel progetto è necessario specificare:

- **Titolo di Studio:** inserire l'ultimo titolo di studio conseguito ed eventuali altri percorsi di studio in svolgimento (es: Laurea in Medicina, in corso Specializzazione in Allergologia e Immunologia).
- **Mansione:** indicare il ruolo e il tipo di incarico tra le opzioni fornite: coordinamento, analisi dei dati, monitor, ecc. (è possibile indicare anche più di un incarico e specificare altri incarichi).
- **Tipologia di Contratto:** indicare, tra le opzioni fornite, il tipo di contratto di lavoro che verrà stipulato e, nel caso di unità di personale di ruolo, indicare il tipo di contratto già in essere (es. contratto di lavoro a tempo indeterminato o determinato, borsa di studio, borsa di dottorato di ricerca o equivalente, assegno di ricerca, ecc.).
- **Centro / Unità operativa - Istituzione:** inserire la sede/sedi presso la/le quale/i si prevede verrà svolta l'attività lavorativa (Centro coordinatore e/o Centri e Unità partecipanti).
- **Durata (mesi):** inserire la durata del contratto o della collaborazione (in mesi). Come già specificato, sarà rimborsato esclusivamente il costo del contratto per le mensilità comprese all'interno della durata del progetto stesso.
- **% of full time equivalent (FTE):** inserire la percentuale di impegno del contratto sul progetto rispetto al tempo pieno. Nel caso di una persona che collabora al progetto con un impegno parziale pari alla metà del tempo complessivo, si dovrà indicare "% of full time equivalent": 50%.

- **Retribuzione mensile:** per ogni unità di personale inserire l'importo complessivo della retribuzione lorda dipendente previsto per l'intera durata del contratto (Lordo: retribuzione lorda del personale) con separata indicazione di tutti gli oneri riflessi (Costi: costi relativi a carico dell'Istituzione), indipendentemente dalla percentuale dell'equivalente del tempo pieno dedicata al progetto di studio. Si fa presente che, nel caso in cui l'unità di personale collabori al progetto per una percentuale dell'equivalente del tempo pieno inferiore al 100%, la restante parte della retribuzione indicata non sarà a carico del progetto ma sarà finanziata con altre tipologie di risorse proprie dell'ente.
- **Totale:** il costo totale per unità di personale deve essere calcolato come prodotto delle voci "durata * % of full time equivalent * retribuzione (retribuzione lorda dipendente più oneri riflessi)" e definirà il costo esatto dell'unità di personale a carico del progetto.

Replicare la tabella per ogni unità di personale prevista per l'espletamento del progetto.

2. Attrezzature

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

Si precisa che l'acquisto delle attrezzature prevede il rimborso del costo di acquisto, purché tale acquisto sia coerente sia da un punto di vista tecnico sia temporale con gli obiettivi e le finalità del progetto approvato. Se si utilizza la riga "3. Altro" è necessario fornire una descrizione (massimo 200 caratteri) dei costi in essa preventivati nel campo appositamente preposto.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di categoria di attrezzature nell'ultima cella in basso a destra.

3. Servizi

In questa voce devono essere compresi i costi dei servizi quali, per esempio, l'acquisto di pubblicazioni, l'abbonamento a riviste scientifiche, l'accesso a banche dati ecc. Eventuali consulenze e/o contratti di lavoro autonomo possono essere inseriti nella presente voce di costo. Inserire nella tabella un numero di righe pari alle voci di servizi per cui si richiede il finanziamento avendo cura di descriverne brevemente (massimo 200 caratteri) la natura.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di servizi nell'ultima cella in basso a destra.

4. Riunioni, Convegni e Workshop

In tale categoria devono essere dettagliati i costi di partecipazione e/o organizzazione di riunioni, convegni, corsi, workshop, seminari, ecc.

Per la compilazione della tabella indicare la tipologia di evento tra quelli riportati o, eventualmente, specificare la tipologia di evento e inserire un numero di righe pari al numero di eventi per i quali si richiede il finanziamento comprensivo di una breve descrizione dello stesso.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di evento nell'ultima cella in basso a destra.

6. Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

Tabella riassuntiva delle spese per costi, per singola categoria, distribuita negli anni (da compilare in funzione della durata del progetto).

La somma delle singole categorie per tutti gli anni, da riportare nell'ultima cella in basso a destra, corrisponde al costo complessivo del progetto.

7. Distribuzione dei costi tra Centri / Unità operative partecipanti

Riportare gli importi totali delle spese con la relativa distribuzione tra i centri operativi partecipanti. La somma dei finanziamenti dei centri / unità operative partecipanti, da riportare nell'ultima cella in basso a destra, corrisponde, analogamente al precedente punto 5., al costo complessivo del progetto.

Nota Bene

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

0124924-02/11/2022-AIFA-AIFA_AVPM-A - Allegato Utente 1 (A01)

Allegato C1

**FAC-SIMILE ALLEGATO TECNICO PROGETTI REGIONALI
FONDI FV 2015, 2016 e 2017
(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)**

Informativa sul trattamento dei dati personali

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

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

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

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

REGIONE: Toscana

RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO *	
Nome e Cognome:	Matteo Fornai
Struttura di Appartenenza:	Università di Pisa
Indirizzo:	via Savi, 10 Pisa 56126
Telefono:	+39 0502218761
E-mail:	<u>matteo.fornai@unipi.it</u>
PEC:	<u>dam@pec.unipi.it</u>

(*)Inserire a fine documento, nella sezione "Allegato 1 - CV DEL RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO" un breve Curriculum Vitae secondo le indicazioni descritte.

Si raccomanda di individuare un unico responsabile tecnico-scientifico per il progetto; ulteriore personale coinvolto è da annoverare nella sezione "Elenco Unità Operative".

TITOLO PROGETTO	<i>Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and related appropriate use evaluation; the MANDALORE study</i> <i>Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE</i>
DURATA DEL PROGETTO	<i>36 mesi</i>

ABSTRACT DEL PROGETTO (max 2000 caratteri)
<i>Sintetizzare in max 2000 caratteri il contesto di partenza, gli obiettivi, la metodologia e i risultati attesi.</i> Introduzione: Il diabete mellito è una patologia diffusa in tutto il mondo e si stimano 5-7 nuovi casi di diabete di tipo 2 ogni 1000 persone/anno, senza significative differenze di genere. Gli SGLT-2 inibitori, di recente approvazione, vengono consigliati dalle linee guida come seconda linea di trattamento dopo l'uso di metformina. Considerata la recente introduzione in terapia degli SGLT-2 inibitori, il crescente utilizzo e l'eterogeneità dei dati di letteratura, si rende necessario studiare questi farmaci nella pratica clinica. Obiettivi: Lo studio MANDALORE avrà come obiettivi primari la valutazione dell'uso longitudinale di gliflozine e della relativa appropriatezza d'uso nella pratica clinica. L'obiettivo secondario sarà quello di analizzare esiti di sicurezza (accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni) in pazienti con uso appropriato del farmaco verso pazienti con uso non appropriato. Metodi: Studio di coorte retrospettivo condotto utilizzando i dati registrati nei database amministrativi sanitari della regione Toscana e nelle cartelle cliniche dei pazienti della Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia /Endocrinologia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. Saranno inclusi i pazienti Toscani con la prima prescrizione di gliflozine (farmaco indice) nel periodo 2012-2021 (data indice). Saranno esclusi i pazienti con meno di 2 anni di follow up, con un periodo di look back minore di 5 anni, e con diagnosi di tumore nel periodo di look back. Saranno analizzate le traiettorie di aderenza al trattamento con gliflozine ed il tempo allo switch/swap. Sarà valutato l'uso appropriato di gliflozine. In particolare, sarà definito un uso appropriato, quando la prescrizione di gliflozine risponderà ai requisiti prevista da: scheda tecnica AIFA, e/o nota 100 AIFA, e/o linee guida della Società Italiana di

Allegato Tecnico Progetti Regionali Fondi FV 2015, 2016 e 2017

Pag. 2 di 13

Diabetologia (SID), dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), e/o dell'American Diabetes Association (ADA). A tal fine saranno testati algoritmi per l'identificazione di pazienti con uso appropriato di gliflozine nei database amministrativi della regione Toscana. Questi algoritmi saranno validati utilizzando i dati raccolti nelle cartelle cliniche dei pazienti (reference) che avranno avuto almeno una visita diabetologica presso Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia /Endocrinologia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana nell'anno precedente la data di farmaco indice. Saranno calcolati gli hazard ratio crudi ed aggiustati per gli esiti secondari di sicurezza (accessi in Pronto Soccorso, ospedalizzazioni, chetoacidosi diabetica, infezioni urinarie e genitali, gangrena, amputazione arti inferiori e tumore) per i pazienti con uso appropriato.

Risultati: I risultati che saranno ottenuti dallo studio MANDALORE metteranno in luce aspetti rilevanti correlati all'utilizzo di gliflozine nella pratica clinica, non ancora esplorati nel contesto regionale Toscano, utili per supportare le scelte dei clinici e del sistema sanitario regionale.

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- ☐ Bambini
- ☐ Anziani
- ☐ Pazienti istituzionalizzati
- ☐ Donne in gravidanza/Allattamento
- ☐ Altro (specificare _____)
- ☒ Non applicabile

INTRODUZIONE/BACKGROUND

Fornire una descrizione del razionale del progetto.

Il diabete mellito è una patologia diffusa in tutto il mondo ed è stimato che i casi affetti raggiungeranno i 600 milioni entro il 2035 [1]. In Italia, nel 1985, i casi noti di diabete erano circa 1,5 milioni e, nel 2015, si attestavano a 4 milioni, con 250.000 nuove diagnosi di diabete ogni anno [2]. Negli anni '80 la prevalenza di diabete in Italia interessava il 2,5% della popolazione, mentre nel 2015 tale percentuale si attestava al 5,4% degli italiani, pari ad oltre 3 milioni di persone (fonte ISTAT). Inoltre, la prevalenza è mediamente più bassa al Nord (4,7%) e più alta nel Centro (5,7%) e nel Sud (6,5%). Il diabete di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi totali di diabete [3]. Per quanto riguarda l'incidenza si stimano 5-7 nuovi casi di diabete di tipo 2 ogni 1000 persone/anno, senza significative differenze di genere [4]. La prevalenza di diabete di tipo 2 è in continua crescita a causa dell'aumento dell'obesità e della sedentarietà. La malattia nei primi anni è spesso asintomatica e non di rado la diagnosi viene posta in occasione di ricoveri per complicanze già in atto. Infatti, la prevalenza della malattia nota è stimata intorno al 3-4%, mentre indagini mirate con curva da carico di glucosio, forniscono percentuali sensibilmente più elevate, del 6-11%. Il fenomeno del diabete di tipo 2 misconosciuto è pertanto molto importante [3] e tendenzialmente in aumento.

Il trattamento del diabete mellito di tipo 2 prevede come farmaco di prima scelta la metformina. In caso di marcato scompenso glicometabolico o presenza di sintomi specifici del diabete, anche nel paziente non precedentemente trattato con farmaci, si può prendere in considerazione sin dall'inizio l'associazione di metformina con un altro farmaco. Se la terapia con metformina non è sufficiente ad ottenere un buon controllo glicometabolico, è necessario associare un secondo farmaco e se neanche questa combinazione è sufficiente, è raccomandato associare un terzo farmaco. Valutando il profilo complessivo di efficacia, sicurezza e tollerabilità, i farmaci d'elezione in associazione a metformina sono: pioglitazone, inibitori DDP4, agonisti GLP1 o inibitori SGLT2. La scelta del secondo farmaco deve essere

adattata sulla base delle caratteristiche del paziente, considerando le comorbidità, i rischi e i benefici di ciascun farmaco, individualizzando la terapia. Nei pazienti obesi si devono preferire i farmaci che non provochino aumento di peso, quali metformina, inibitori DDP4, agonisti GLP1 e inibitori SGLT2. La glibenclamide, si associa ad un rischio maggiore di ipoglicemia rispetto alle altre sulfoniluree. Qualora non si possa evitare l'uso di sulfoniluree, è da preferire l'uso di gliclazide per profilo di sicurezza più favorevole, sia per quanto riguarda le ipoglicemie sia per quanto riguarda il rischio cardiovascolare. Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, i farmaci di prima scelta sono GLP-1 agonisti a lunga durata di azione, SGLT-2 inibitori e pioglitazone, salvo controindicazioni. La terapia insulinica deve essere iniziata qualora il controllo glicemico con farmaci non insulinici, anche in politerapia, non sia soddisfacente. Il trattamento con insulina, anche transitorio, associato o meno a metformina, deve essere preso in considerazione in qualsiasi momento della storia naturale della malattia in caso di marcato scompenso glicometabolico o gravi sintomi specifici. L'uso degli analoghi lenti è preferibile rispetto all'insulina umana NPH e quello degli analoghi rapidi è preferibile rispetto all'insulina umana regolare. Se non è controindicata, è consigliato mantenere la terapia con metformina anche dopo aver iniziato il trattamento con insulina. L'insulina deve essere titolata sulla base delle glicemie fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati. L'aggiunta alla terapia insulinica di inibitori SGLT2, agonisti del GLP-1 e inibitori DDP-4, con o senza metformina, consente di limitare le dosi giornaliere di insulina e l'incremento ponderale [5].

Gli SGLT-2 inibitori vengono, quindi, consigliati dalle linee guida come seconda linea di trattamento dopo l'uso di metformina. In Italia sono stati approvati: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin, di cui il primo, dapagliflozin, nel 2012 e l'ultimo, ertugliflozin, nel 2018.

Come messo in evidenza dal rapporto OSMED 2019 il consumo delle gliflozine è in aumento.

L'identificazione del comportamento di aderenza longitudinale a questi farmaci consentirebbe di comprendere meglio il loro uso nella pratica clinica. In particolare, sulla base di esperienze pregresse condotte nella regione Toscana in cui si sono caratterizzate le traiettorie di aderenza ai farmaci biologici nell'artrite reumatoide attraverso il metodo di Leffondre [6], si propone l'applicazione dello stesso metodo di traiettorie al presente progetto al fine di caratterizzare il comportamento di aderenza alle gliflozine. Nell'esperienza condotta sugli utilizzatori di biologici nell'artrite, si è osservato che la maggior parte dei pazienti (90%) presenta un comportamento di aderenza continuo o pienamente aderente in tre anni a partire dall'inizio del biologico, mentre il 10% degli utilizzatori interrompe precocemente il trattamento [7]. Studi in corso stanno approfondendo gli eventi che possono aver influito sull'interruzione precoce del trattamento, così da fornire un'indicazione per il clinico.

Nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha osservato un aumento del rischio di cancro alla vescica e al seno legato all'uso di dapagliflozin [8]. Inoltre, in letteratura il rischio di cancro alla vescica è stato associato anche ai pazienti trattati con empagliflozin [9]. Con l'uso delle gliflozine, inoltre, è stato osservato un rischio di chetoacidosi diabetica, uno stato di acidosi metabolica con gap anionico aumentato e chetonemia/chetonuria che, a differenza della chetoacidosi classica, non si caratterizza per uno stato di iperglicemia, ma di euglicemia [10]. Uno studio che utilizzava il sistema di segnalazione degli eventi avversi dell'FDA ha messo in evidenza 680 casi di chetoacidosi su 5.694 pazienti in terapia con dapagliflozin (11,9%), 1.362 casi di chetoacidosi su 14.117 pazienti trattati con canagliflozin (9,6%) e 355 casi tra 2.719 pazienti in terapia con empagliflozin (13,1%), mentre solo nell'1,34% dei pazienti trattati con altri farmaci antidiabetici orali veniva sviluppata chetoacidosi [11]. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, che già presentano un incrementato rischio di contrarre questo tipo di infezioni, l'uso delle gliflozine aumenta ulteriormente il rischio di infezioni del tratto genitourinario [12-14]. Nello studio CANVAS sono stati evidenziati incrementate infezioni a livello genitale sia in uomini che in donne (in queste ultime di natura micotica), trattati con canagliflozin, mentre non sono state osservate differenze significative in caso di infezioni del tratto urinario tra trattati e placebo [15]. Evidenze di letteratura riportano che solo dapagliflozin è associato a un aumentato rischio di infezioni genito-urinarie [16]. Nello studio CANVAS, inoltre, è stato osservato un aumentato rischio di amputazione di dita dei piedi, piedi e gambe nei soggetti

trattati con canagliflozin [15]. Questo rischio non è stato, invece, osservato in caso di terapia con empagliflozin nello studio EMPA-REG OUTCOME [9].

In conclusione, considerata la recente introduzione in terapia degli SGLT-2 inibitori, recentemente classificati come Disease/Diabetes Modifying drugs [17], il crescente utilizzo e l'eterogeneità delle evidenze disponibili in letteratura, si rende necessario studiare questi farmaci nella pratica clinica attraverso l'uso di dati di real world per identificare il profilo di utilizzo longitudinale, e per valutare l'appropriatezza d'uso. Saranno inoltre analizzati accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni verificatesi in pazienti con uso appropriato di gliflozine confrontato con i pazienti con uso non appropriato.

OBIETTIVI DELLO STUDIO - *Elencare obiettivi primari e secondari del progetto:*

Obiettivo/i primario/i	Negli utilizzatori di gliflozine (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin) per diabete mellito di tipo 2: a) valutazione dell'uso longitudinale (caratterizzazione dei soggetti utilizzatori di gliflozine in base alle traiettorie di aderenza) per classe di farmaci e per singola formulazione (gliflozine da sole o in associazione) b) identificazione di pazienti con uso appropriato nei database amministrativi della regione Toscana (validazione di algoritmi per l'identificazione nelle banche dati amministrative di pazienti con uso appropriato di gliflozine, utilizzando le cartelle cliniche come reference)
Obiettivo/i secondario/i	Valutazione nei pazienti con uso appropriato di gliflozine verso uso non appropriato dei seguenti eventi di sicurezza: a) accessi in Pronto Soccorso ed ospedalizzazioni per tutte le cause b) accessi in Pronto Soccorso ed ospedalizzazioni per cause specifiche di interesse: - sicurezza in acuto (chetoacidosi, infezioni urinarie e genitali, gangrena, amputazione arti inferiori) - sicurezza a lungo termine (tumori) - descrizione delle cause di accesso più frequentemente descritte

MATERIALI E METODI

In tale sezione devono essere descritte, se opportuno suddivise per fasi, le attività in cui si articola il progetto, le caratteristiche organizzative, le metodologie, le fasi intermedie e gli strumenti da utilizzare.

Si raccomanda, soprattutto nel caso in cui il progetto sia suddiviso in fasi ben distinte, di corredare tale sezione con relativo Diagramma di Gantt.

1. Disegno di studio

Descrivere in tale sezione il disegno del progetto (studio di coorte, studio caso controllo, ecc.), specificandone la tipologia (retrospettivo e/o prospettico).

Lo studio MANDALORE, retrospettivo di coorte, sarà condotto su dati estratti dai database amministrativi regionali della regione Toscana gestiti dall'Agenzia Regionale di Sanità (ARS). L'Unità di Farmacologia e Farmacovigilanza del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa collegato alla Sezione Dipartimentale di Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana coordinerà lo studio.

A tal fine saranno estratti e raccolti i dati dei registri demografici (età, sesso), di dispensazione dei farmaci, di accesso in pronto soccorso (PS), di dimissione ospedaliera (SDO), di esenzione, di visite (flusso specialistica).

Saranno inoltre utilizzate le cartelle cliniche dell'Unità di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliero Univeristaria Pisana per validare gli algoritmi di identificazione dei pazienti con uso appropriato di gliflozine nelle banche dati amministrative. La valutazione interesserà sia la degenza che i soggetti che si sottopongono a visite ambulatoriali specialistiche periodiche. I soggetti utilizzatori verranno identificati attraverso le banche dati amministrative regionali e la loro partecipazione allo studio sarà vincolata alla sottoscrizione di un consenso informato.

Lo studio avrà una durata complessiva di tre anni. I processi di estrazione e analisi dei dati avranno una durata complessiva di due anni. E' previsto un periodo preliminare di sei mesi per l'istruttoria del protocollo e un periodo finale di altri sei mesi per la finalizzazione dello studio (report conclusivo e disseminazione dei risultati finali).

Da una valutazione preliminare dei flussi delle banche dati amministrative regionali risulta che da gennaio 2012 a Dicembre 2021 i nuovi utilizzatori di gliflozine siano circa 19.500.

2. Criteri di inclusione ed esclusione

Inserire i criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti oggetto dello studio.

Dai database amministrativi regionali, saranno estratti i pazienti residenti in Toscana con la prima prescrizione di canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin (inibitori SGLT-2) (farmaci indice) e la data di prima prescrizione rappresenterà la data indice nel periodo 2012-2021 ed almeno una diagnosi di diabete (accessi in PS o SDO) o esenzione o una visita diabetologica nel look back. I farmaci saranno identificati mediante il codice ATC, le diagnosi mediante ICD-9, le esenzioni e le visite mediante codici specifici. Inoltre i pazienti che avranno avuto almeno una visita diabetologica presso Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia /Endocrinologia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana nell'anno precedente la data di farmaco indice andranno a costituire il reference per la valutazione dell'appropriatezza. Di essi infatti saranno utilizzati i dati raccolti nelle cartelle cliniche.

Saranno esclusi i pazienti con meno di 2 anni di follow up, con un periodo di look back minore di 5 anni, e con diagnosi di tumore (ICD-9) o dispensazione di farmaci anti-tumorali o esenzione per tumore (048) nel periodo di look back.

I pazienti saranno seguiti dalla data indice fino al verificarsi dell'evento di interesse, decesso o perdita al follow-up.

Saranno valutati diversi outcomes in relazione agli obiettivi:

Farmacoutilizzazione

L'esposizione sarà definita in maniera tempo-dipendente. I pazienti saranno considerati esposti al farmaco indice fino alla prima data di somministrazione di un altro farmaco antidiabetico. In questo modo ciascun paziente potrà contribuire con tempo-persona a differenti gruppi di esposizione.

Endpoints primari

1. aderenza longitudinale di trattamento (traiettorie) dell'intera classe di gliflozine e per singolo farmaco (da sole o in combinazioni con metformina e/o gliptine)
2. tempo all'introduzione di un nuovo antidiabetico, switch/swap
3. Validazione di algoritmi per l'identificazione di pazienti con uso appropriato di gliflozine nei database amministrativi utilizzando le cartelle cliniche come reference
4. Caratterizzazione dei pazienti con uso appropriato e non appropriato

Sicurezza**Endpoints secondari**

Gli esposti saranno considerati i pazienti trattati con gliflozine secondo uso appropriato ed il confronto sarà costituito dai pazienti trattati con gliflozine secondo uso non appropriato. L'analisi verrà inoltre stratificata per farmaco per evidenziare differenze tra utilizzatori con uso appropriato e non appropriato delle singole formulazioni.

1. hazard ratio di
 - accessi in PS e ospedalizzazioni per tutte le cause
 - accessi in PS per tutte le cause
 - ospedalizzazioni per tutte le cause
2. tempo libero da
 - ospedalizzazione e/o accessi in PS per tutte le cause
 - ospedalizzazione per tutte le cause
 - accesso in PS per tutte le cause
3. in acuto: hazard ratio di
 - chetoacidosi diabetica
 - infezioni urinarie e genitali
 - gangrena
 - amputazione arti inferiori(identificati mediante codici ICD9 di accessi in PS o ospedalizzazioni)
4. a lungo termine: hazard ratio di
 - tumori(identificati mediante codici ICD9 di accessi in PS o ospedalizzazioni e dispensazione di farmaci anti-tumoriali, ATC L01, o esenzione per tumore, codice 048)

Per l'endpoint relativo ai tumori, si applicherà un tempo di latenza di 2 anni (il paziente verrà considerato esposto solo dopo 2 anni a partire dalla prima somministrazione del farmaco indice). Verrà inoltre effettuata un'analisi di sensitività riducendo il lag period ad 1 anno. Sarà descritta la tipologia di eventuali tumori più frequenti.

In caso di switch/swap terapeutico da un primo ad un secondo farmaco in studio, il paziente contribuirà con tempo persona attribuito al primo farmaco per tutta la durata del lag period e tutti gli eventi che si verificano nel lag period saranno attribuiti al primo farmaco.

1. Metodologia

Fornire una descrizione dei metodi, degli strumenti e delle attività previste.

Per quanto riguarda i dati raccolti e analizzati nel corso dello studio si raccomanda di indicare che la gestione degli stessi è conforme alla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.

Per quanto riguarda la gestione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) si raccomanda di indicare l'ottemperanza alla normativa nazionale/europea vigente in materia di farmacovigilanza e alle linee guida/procedure operative emanate da AIFA. In tale sezione è in particolare da descriversi la gestione delle sospette ADR all'interno dello studio, classificandole in "spontanee" e/o "sollecitate/da studio".

Altresì risulta necessario descrivere il flusso operativo per il loro inserimento in RNF, con particolare riferimento al coinvolgimento di:

2. Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV)
3. Monitors di Farmacovigilanza (vedi punto successivo)
4. Utilizzo di software dialoganti direttamente con la RNF (API)

Allegato Tecnico Progetti Regionali Fondi FV 2015, 2016 e 2017

Dovranno essere specificati i casi in cui tale sezione non risulti applicabile al progetto (es: progetto basato sull'utilizzo di uso secondario dei dati che non prevede l'inserimento in RNF di reazioni avverse).

Nel caso il progetto sia configurabile come studio osservazionale si raccomanda di indicare l'ottemperanza dello stesso agli obblighi previsti dalla normativa vigente in materia di studi osservazionali.

Saranno descritte le caratteristiche basali della coorte inclusa mediante test statistici descrittivi in termini di età, sesso, storia pregressa di malattia diabetica, numeri di farmaci concomitanti, altri farmaci anti-diabetici, patologie concomitanti, anno di ingresso nella coorte.

Farmacoutilizzazione

Saranno analizzate le traiettorie di utilizzo di gliflozine (come classe e per singola formulazione) nel periodo di follow-up per ogni soggetto con almeno 1 dispensazione. Sarà calcolata la copertura in giorni del farmaco dispensato suddividendo il periodo di follow up in trimestri. Per identificare le diverse traiettorie longitudinali, utilizzeremo un metodo a tre step per identificare i patterns di aderenza longitudinali e clusterizzare i pazienti in gruppi. Il metodo utilizzato sarà quello sviluppato da Leffondré et al [16]. Sarà analizzato il tempo all'introduzione di un nuovo antidiabetico mediante il metodo Kaplan Meier attraverso il calcolo di curve di sopravvivenza dalla data indice alla data di introduzione del nuovo antidiabetico (switch/swap).

I pazienti saranno inoltre classificati in pazienti con uso appropriato e non appropriato. Sarà definito un uso appropriato, quando la prescrizione di gliflozine risponderà ai requisiti prevista da: scheda tecnica AIFA [17], e/o nota 100 AIFA [18], e/o linee guida della della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD)[19], e/o dell'American Diabetes Association (ADA)[20]. A tal fine i pazienti con uso appropriato dovranno avere nei database amministrativi almeno una prescrizione di altri antidiabetici (metformina, sulfoniluree, tiazolidinedioni, agonisti del recettore del GLP-1, inibitori dell' α -glucosidasi, meglitinidi, insulina o combinazioni di questi farmaci) o la presenza di malattia renale cronica o scompenso cardiaco o eventi cardiovascolari nel periodo di look back. Saranno quindi testati algoritmi contenenti questi parametri in diverse combinazioni, per l'identificazione degli utilizzatori appropriati nei database amministrativi, e questi algoritmi saranno validati utilizzando i dati registrati nelle cartelle cliniche dei pazienti con almeno una visita nell'anno precedente la data indice presso Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia /Endocrinologia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. Questi costituiranno il reference, in quanto dalle cartelle cliniche sarà infatti possibile raccogliere anche parametri specifici di laboratorio (come HbA1c, eGFR, ecc) ed ulteriori informazioni cliniche utili per identificare l'appropriatezza. Saranno quindi calcolate la specificità, la sensibilità, il valore predittivo positivo e negativo per ciascun algoritmo. Un'analisi specifica di utilizzazione verificherà inoltre l'uso concomitante di gliflozine con farmaci controindicati, farmaci per i quali è raccomandata cautela e farmaci per i quali sono descritte interazioni.

Saranno descritte le caratteristiche basali degli utilizzatori appropriati e non appropriati, e testati per le differenze.

Sicurezza

Un modello di rischio proporzionale di Cox tempo-dipendente verrà utilizzato per calcolare gli Hazard Ratio e il 95% intervallo di confidenza (IC) di tutti gli eventi e per tutte le esposizioni confrontabili. Il modello sarà aggiustato per diverse variabili, tra cui: anno di ingresso nella coorte, storia di diabete, età e sesso, comorbidità, farmaci concomitanti. Saranno previste analisi di sensibilità per sottogruppi di pazienti esposti a gliflozine in base alla loro formulazione (cioè singola o in combinazione) lì dove la numerosità lo consenta. Gli esposti saranno considerati i pazienti trattati con gliflozine secondo uso appropriato ed il confronto sarà costituito dai pazienti trattati con gliflozine secondo uso non appropriato. Sarà analizzato il tempo libero dall'evento di prima ospedalizzazione e/o accesso in PS per tutte le cause

mediante il metodo Kaplan Meier attraverso il calcolo di curve di sopravvivenza dalla data indice alla data dell'evento di interesse.

I dati estratti dai database amministrativi regionali della Toscana saranno gestiti in maniera anonima mediante codici anonimizzati, secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. In accordo con la stessa normativa per i dati contenuti nella cartelle cliniche sarà richiesta l'autorizzazione del paziente tramite modulo di consenso.

Il progetto osservazionale retrospettivo è basato sull'utilizzo di uso secondario dei dati e non prevede l'inserimento in RNF di reazioni avverse. Tutte le possibili reazioni avverse che emergeranno dall'estrazione dei dati amministrativi e dall'analisi dei dati saranno incluse nel rapporto finale del progetto e poiché raccolte in maniera retrospettiva non saranno considerate soggette all'obbligo di segnalazione all'autorità regolatoria, come specificato nelle linee guida AIFA per i responsabili di Farmacovigilanza.

4. Monitors (se applicabile)

Nel caso in cui venissero reclutati eventuali monitors, dovranno essere specificate:

la numerosità degli stessi; la/e struttura/e regionale/i ove svolgeranno la loro attività; il tipo di attività che svolgeranno nell'ambito del progetto con particolare riferimento alla formazione/sensibilizzazione di operatori sanitari/cittadini; al supporto a operatori sanitari nella raccolta delle segnalazioni e compilazione delle schede di segnalazione; all'affiancamento a uno o più RLFV nell'attività di follow-up e recupero di informazioni; ad altre attività (da specificare).

Saranno reclutati due monitor per la raccolta dati dalle cartelle cliniche, previa raccolta del consenso informato da parte del diabetologo.

INDICATORI DI ESITO (modalità di valutazione dei risultati e strumenti)

Per ogni obiettivo riportare di seguito gli indicatori quali-quantitativi e gli strumenti individuati per la valutazione dei risultati/indicatori.

OBIETTIVO/I	INDICATORE/I	STRUMENTI DI VALUTAZIONE
Farmacoutilizzazione (obiettivo primario)	Aderenza media longitudinale	Traiettorie di aderenza
	Tempo all'introduzione di un nuovo antidiabetico (switch/swap)	Kaplan Meier
	Validazione di algoritmi di identificazione pazienti con uso appropriato di gliflozine dalle banche dati amministrative toscane	Analisi descrittiva (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo)
	Descrittiva dei pazienti con uso appropriato e non appropriato	Analisi descrittiva
Sicurezza (obiettivo secondario)	Eventi di accessi in PS e ospedalizzazioni per tutte le cause riportati in SDO ed accessi in PS per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio
	Tempo libero dal primo accesso in PS e/o ospedalizzazione per tutte le cause per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Kaplan Meier
	Codice ICD-9 di chetoacidosi riportato in SDO ed accessi in PS per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio
	Codice ICD-9 di infezioni urinarie e genitali riportato in SDO ed accessi in PS per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio

	Codice ICD-9 di gangrena riportato in SDO ed accessi in PS per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio
	Codice ICD-9 di amputazione arti inferiori riportato in SDO ed accessi in PS per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio
	Codice ICD-9 di tumori riportato in SDO ed accessi in PS, ATC di farmaci antitumorali dispensati e esenzione per tumore per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato	Hazard ratio
	Tutti gli indicatori saranno valutati per utilizzatori con uso appropriato vs uso nonappropriato anche per singolo farmaco (lì dove la numerosità lo consenta)	Hazard ratio

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Per "Unità operative" si intendono i centri che collaborano attivamente al progetto attraverso una (o più) attività da sintetizzare nella colonna "**Ruolo e compiti nel progetto**".

Nelle colonne denominate "Nome" e "Cognome", indicare il nominativo del referente del progetto per ciascuna unità.

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Ruolo e compiti nel progetto
Unità Farmacologia e Farmacovigilanza Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale	Matteo	Fornai	Università di Pisa	Pisa	Principal investigator /coordinamento
SD Monitoraggio reazioni avverse ai farmaci	Marco	Tuccori	Azienda ospedaliero Universitaria Pisana	Pisa	Collaboratore/coordinamento
Farmacoepidemiologia ARS Toscana	Rosa	Gini	Agenzia Regionale di Sanità (ARS Toscana)	Firenze	Gestione dati amministrativi/Analisi
Unità di statistica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale	Ersilia	Lucenteforte	Università di Pisa	Pisa	Analisi
Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia / Endocrinologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia	Stefano	Del Prato	Azienda ospedaliero Universitaria Pisana / Università di Pisa	Pisa	Consulenza clinica diabetologica

RISULTATI ATTESI

Descrivere i risultati attesi e le possibili ricadute sulla pratica clinica.

Lo studio potrebbe evidenziare aspetti rilevanti nei profili di farmacoutilizzazione e uso appropriato e non appropriato di gliflozine nella pratica clinica, non ancora esplorati nel contesto regionale Toscano. I risultati saranno utili per supportare le scelte dei clinici e del sistema sanitario regionale. A tal fine saranno organizzati corsi ECM modulati nei contenuti sulla base delle evidenze che emergeranno dal presente progetto.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI RELATIVI ALLE VARIE SEZIONI (max 15 titoli)

Riportare in elenco la bibliografia essenziale e aggiornata.

1. Guariguata, L., et al., *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(2): p. 137-49.
2. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Report 2015 - Collana Rapporti ARNO - vol. XXIII, CINECA, Bologna, 2015
3. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1218_allegato.pdf last accessed January 25, 2021
4. https://www.siditalia.it/pdf/Il%20Diabete%20in%20Italia_p.pdf last accessed January 25, 2021
5. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid> last accessed January 25, 2021
6. Leffondré K, Abrahamowicz M, Regeasse A, et al. Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. J Clin Epidemiol 2004;57:1049–62. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.02.012
7. Convertino, I., Giometto, S., Gini, R., Cazzato, M., Fornili, M., Valdiserra, G., Cappello, E., Ferraro, S., Bartolini, C., Paoletti, O., Tillati, S., Baglietto, L., Turchetti, G., Trieste, L., Lorenzoni, V., Blandizzi, C., Mosca, M., Tuccori, M. & Lucenteforte, E. (2021). Trajectories of Adherence to Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Tuscan Administrative Databases: The Pathfinder Study. Journal of Clinical Medicine, 10(24). <https://doi.org/10.3390/JCM10245743>
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Advisory committee meeting. 2011. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm262994.pdf>
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128.
10. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2849–2852
11. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia. 2017;60:1385–1389.
12. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2014;37:740–750.
13. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17:294–303
14. Haering HU, Merker L, Christiansen AV, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110:82–90
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017
16. Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19:348–355.
17. Mosenzon, O., Del Prato, S., Schechter, M., Leiter, L. A., Ceriello, A., DeFronzo, R. A. & Raz, I. (2021). From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-021-01281-Y>
18. Leffondré K, Abrahamowicz M, Regeasse A, et al. Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. J Clin Epidemiol 2004;57:1049–62. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.02.012
19. Agenzia Italiana del Farmaco. (n.d.). Banca Dati Farmaci dell’AIFA. AIFA Official Website. Retrieved June 30, 2022, from <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
20. Agenzia Italiana del Farmaco. (n.d.). Nota 100 | Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA Official Website. Retrieved June 30, 2022, from <https://www.aifa.gov.it/nota-100>

21. SID and AMD. (2021). Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2.
22. American Diabetes Association. (2021). Volume 44 Issue Supplement_1 | Diabetes Care | American Diabetes Association. Diabetes Care. https://diabetesjournals.org/care/issue/44/Supplement_1

Allegato 1 - CV DEL RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO (max 4000 caratteri)

Inserire un breve Curriculum Vitae datato e firmato in cui siano presenti le informazioni relative a: titoli di studio; incarichi attinenti la farmacovigilanza; incarichi universitari; precedenti acquisizioni di finanziamenti per la realizzazione di progetti attraverso i Fondi FV; pubblicazioni, con particolare riferimento ad articoli scientifici su riviste nazionali e internazionali; partecipazione, in qualità di membro, a commissioni regionali, nazionali e internazionali inerenti ambiti clinici e/o farmaceutici.

TITOLI DI STUDIO

Laurea in Farmacia (Università di Pisa), Dottorato di Ricerca "Farmacologia e Tossicologia Sperimentali" (Università degli Studi di Parma), Specializzazione in Farmacologia (Università di Pisa)

INCARICHI ATTINENTI LA FARMACOVIGILANZA

Ricercatore di Farmacologia a tempo determinato (L. 240/2010, lettera a) presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, per [...] lo studio delle problematiche relative all'analisi delle reazioni avverse ai farmaci con l'impiego di metodologie di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia. Attività assistenziale presso la Sezione Dipartimentale Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. (2014-2017); contratto di Tecnico Categoria D, [...] nell'ambito di uno studio osservazionale prospettico sull'incidenza delle reazioni avverse associate a trattamento con farmaci biologici nei presidi ospedalieri della Regione Toscana (2011-2014); Alcuni ruoli di collaboratore alla didattica per l'insegnamento presso l'Università di Pisa: "Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia" (2006-2010), "Farmacologia Speciale, Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza" (2013-2021)

INCARICHI UNIVERSITARI

Professore associato presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa dal 2021. Ricercatore di Farmacologia a tempo determinato (2018-2020), Assegno di Ricerca per lo studio dei meccanismi degli effetti non anticoagulanti di apixaban sull'integrità della mucosa intestinale: studio comparativo con dabigatran (2017-2018); fellowship presso il Department of Gastroenterology, Academic Medical Center, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Meibergdreef 69-71, 1105 BK Amsterdam (2016); Assegno di Ricerca presso il Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, per lo studio degli effetti di farmaci inibitori di HMG-CoA riduttasi su meccanismi molecolari della funzione endoteliale in modelli sperimentali di ipertensione arteriosa e disfunzione metabolica (2007-2011); Tre brevetti in ambito farmacologico.

PRECEDENTI ACQUISIZIONI DI FINANZIAMENTI PER LA REALIZZAZIONE DI PROGETTI ATTRAVERSO I FONDI FV

Collaborazione a progetti di FV attiva finanziati da AIFA negli anni precedenti: progetto STORK, ALEXANDROS, ANCESTRAL, ASTRAGALUS, PHARMACOWIKILANCE, TYRION, ARGONAUTS, MEREAFAPS, FARO, FABIO

PUBBLICAZIONI, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AD ARTICOLI SCIENTIFICI SU RIVISTE NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Allegato Tecnico Progetti Regionali Fondi FV 2015, 2016 e 2017

Pag. 12 di 13

114 abstract di congressi nazionali ed internazionali; Autore di capitoli di libri di farmacologia; 120 Pubblicazioni, di cui le più rilevanti in FV:

- 1) Tuccori M, Fornai M, et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. Clin Ther 2009, 31:1426-53
- 2) Tuccori M, Fornai M, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: an update. Postgrad Med 2010, 122:49-65
- 3) Tuccori M, Fornai M, et al. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin lymphomas and risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. Oncologist 2010, 15:1214-9
- 4) Cristiani C, Fornai M, et al. Safety of MF-59 adjuvanted vaccine for pandemic influenza: Results of the vaccination campaign in an Italian health district. Vaccine 2011, 29:3443-8
- 5) Tuccori M, Fornai M, et al. Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. Drug Saf 2011, 3:849-59
- 6) Tuccori M, Fornai M, et al. Telogen effluvium following bivalent human papilloma virus vaccine administration: a report of two cases. Dermatology 2012, 224:212-4
- 7) Tuccori M, Fornai M, et al. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. CNS Drugs 2014, 28:249-272
- 8) Mantarro S, Fornai M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. Int J Clin Pract 2015, 69:757-65
- 9) Capogrosso Sansone A, Fornai M, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf 2015, 38:869-88
- 10) Tuccori M, Fornai M, et al. Adverse reactions to oncologic drugs: spontaneous reporting and signal detection. Expert Rev Clin Pharmacol 2015, 8:61-65
- 11) Convertino I, Fornai M, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. Drug Saf 2016, 39:903-24

Pisa, 30/06/2021

Data presentazione:02/11/2022

Firma del Responsabile Tecnico - Scientifico

0124924-02/11/2022-AIFA-AIFA_AVPM-A - Allegato Utente 3 (A03)

Allegato C2

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

REGIONE: Toscana

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Prof. Matteo Fornai

TITOLO PROGETTO: *Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of type II Diabetes in Tuscany: utilization patterns, and relative appropriate use evaluation; the MANDALORE study*

Inibitori del co-trasportatore 2 del glucosio nel trattamento del diabete di tipo II in Toscana: modelli di utilizzo e relativa valutazione dell'uso appropriato: lo studio MANDALORE

Personale

Titolo di Studio	Mansione	Tipologia di Contratto	Centro/Unità operativa - Istituzione	Durata (mesi)	% FTE	Retribuzione mensile (€)		Totale singola unità (€) = durata*FTE* retribuzione mensile (lordo+costi)
						Lordo ¹	Costi ²	
	1 ☒ Coordinamento 2 ☐ Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4 ☐ Altro (specificare)	1 ☒ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☐ Altro	1 ☒ Centro Coordinatore 2 ☐ Unità Operativa (specificare) - _____ - _____ - _____	36	0.051	4673	2046	8595,58
	1 ☐ Coordinamento 2 ☒ Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4 ☐ Altro (specificare)	1 ☒ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☐ Altro	1 ☐ Centro Coordinatore 2 ☒ Unità Operativa (specificare) - __ Unità di statistica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale _____ - _____ - _____	36	0.051	4673	2046	8595,58

	1 ☐ Coordinamento 2 ☐ Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4 ☒ Altro (specificare) Stesura protocollo, report finale, disseminazione dei risultati	1 ☐ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☒ Altro (assegno di ricerca)	1 ☒ Centro Coordinatore 2 ☐ Unità Operativa (specificare) - _____ - _____ - _____	18	100	1613,92	368,31	35.680,14
	1 ☐ Coordinamento 2 ☒ Analisi Dati 3 ☐ Monitor 4 ☐ Altro (specificare)	1 ☐ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☒ Altro (assegno di ricerca)	1 ☐ Centro Coordinatore 2 ☒ Unità Operativa (specificare) Farmacoepidemiologia ARS Toscana	18	100	1613,92	368,31	35.680,14

	1 ☐ Coordinamento 2 ☐ Analisi Dati 3 X Monitor 4 ☒ Altro (specificare) Consulenza clinica endocrinologica e diabetologica	1 ☐ Contratto Tempo Indeterminato 2 ☐ Contratto Tempo Determinato 3 ☐ Borsa di Studio 4 ☒ Altro (assegno di ricerca)	1 ☐ Centro Coordinatore 2 ☒ Unità Operativa (specificare) Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia / Endocrinologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia	12	100	1613,92	368,31	23.786,76
Replicare la sezione per ogni unità di personale prevista								Totale complessivo personale³ (€) 112338.2

- 1 Retribuzione del personale (importo lordo dipendente)
 2 Costi relativi alla retribuzione a carico dell'istituzione a cui afferisce il personale (totale degli oneri riflessi)
 3 Riportare la somma delle singole unità di personale

1. Attrezzature

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

Tipologia	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Hardware	Pc	1.000
2. Software	Pacchetti software	500
3. Materiale di Consumo	Cancelleria	861,7
4. Altro (specificare nella descrizione)	Webcam, cuffie/microfono, stampante	1500
		Totale (€) 3.861,7

2. Servizi

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

Tipologia	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Abbonamenti a Riviste Scientifiche		
2. Accesso a Banche Dati		
3. Altro (specificare nella descrizione)	Open access, riviste peer reviewed per pubblicazione risultati (i costi sono calcolati tenendo presente la pubblicazione di almeno 5 articoli nei tre anni del progetto e nel periodo successivo alla presentazione del rapporto finale)	16.000
		Totale (€) 16.000

3. Riunioni, Convegni e Workshop

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

Evento	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
1. Riunioni di Coordinamento 2. Convegni/congressi scientifici (in Italia e all'Estero) 3. Corsi/Seminari/Workshop inerenti il progetto di FV in finanziamento 4. Altro (specificare)	1. Saranno organizzate almeno 6 riunioni di coordinamento sullo stato di avanzamento del lavoro o in base alle necessità che si presenteranno 2. Partecipazione a congressi nazionali per la presentazione dei risultati del progetto 3. corsi ECM sviluppati a partire dai risultati dello studio	1. 1000 2. 1500 3. 7095,59
		Totale (€) 9595.59

4. Altro

Specificare altre categorie di costo non classificabili nelle voci precedenti

Tipologia	Breve Descrizione (max 200 caratteri)	Costo Totale previsto per singola voce per l'intero progetto per tutte le Unità Operative partecipanti (€)
Spese di amministrazione	Il 10% del finanziamento viene trattenuto dall'Ateneo per sostenere le spese di amministrazione dello studio	15.756
		Totale (€) 15.756

5. Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

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

Categoria	Costi stimati per il 1° anno (€)	Costi stimati per il 2° anno* (€)	Costi stimati per il 3° anno* (€)	Totale (€)
Personale	70.841,152	20.748,524	20.748,524	112338.2
Attrezzature	1.930,85	1.930,85	0	3.861,7
Servizi	5.000	5.000	6.000	16.000
Riunioni, Convegni e Workshops	0	9095,59	0	9595.59
Altro	5.252	5.252	5.252	15.756

Totale (€)	157.551,49
-------------------	------------

**compilare per progetti di durata superiore a 1 anno*

6. Distribuzione dei costi tra i Centri / Unità Operative partecipanti

	Costi Totali (€)	%
Centro Coordinatore	89489,01	56,79
Trasferimenti ad Altri Centri / Unità operative partecipanti		
Farmacoepidemiologia ARS Toscana	35.680,14	22,65
Unità di statistica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale	8595,58	5,45
Unità Operativa di Malattie del metabolismo e Diabetologia / Endocrinologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia	23.786,76	15,10
	Totale (€) 157.551,49	100%

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

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

Data 02/11/2022

Firma del Responsabile scientifico del progetto _____

LINEE GUIDA PER LA DISTRIBUZIONE DELLE SPESE E PER LA COMPILAZIONE DEL BUDGET

1. Personale

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

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

Il costo del personale sarà valorizzato nel modo indicato di seguito:

a) per ogni persona impegnata nel progetto sarà preso come base il costo effettivo annuo lordo dipendente (retribuzione effettiva annua lorda dipendente, con separata indicazione degli oneri riflessi a carico del datore di lavoro, con esclusione dei compensi per lavoro straordinario e diarie); sarà successivamente determinato il costo mensile lordo semplicemente dividendo il costo annuo lordo per 12 mesi lavorativi annui;

b) il costo da imputare al progetto sarà computato moltiplicando il costo mensile lordo per il numero di mesi-persona effettivamente dedicati al progetto, in base alla percentuale di tempo dedicato al progetto stesso rispetto al totale delle attività, come da "Modello C - *time-sheet*" da compilare in fase di predisposizione delle rendicontazioni economiche redatte durante lo svolgimento del progetto e da fornire su richiesta da parte di AIFA.

Per ciascuna figura professionale coinvolta nel progetto è necessario specificare:

- **Titolo di Studio:** inserire l'ultimo titolo di studio conseguito ed eventuali altri percorsi di studio in svolgimento (es: Laurea in Medicina, in corso Specializzazione in Allergologia e Immunologia).
- **Mansione:** indicare il ruolo e il tipo di incarico tra le opzioni fornite: coordinamento, analisi dei dati, monitor, ecc. (è possibile indicare anche più di un incarico e specificare altri incarichi).
- **Tipologia di Contratto:** indicare, tra le opzioni fornite, il tipo di contratto di lavoro che verrà stipulato e, nel caso di unità di personale di ruolo, indicare il tipo di contratto già in essere (es. contratto di lavoro a tempo indeterminato o determinato, borsa di studio, borsa di dottorato di ricerca o equivalente, assegno di ricerca, ecc.).
- **Centro / Unità operativa - Istituzione:** inserire la sede/sedi presso la/le quale/i si prevede verrà svolta l'attività lavorativa (Centro coordinatore e/o Centri e Unità partecipanti).
- **Durata (mesi):** inserire la durata del contratto o della collaborazione (in mesi). Come già specificato, sarà rimborsato esclusivamente il costo del contratto per le mensilità comprese all'interno della durata del progetto stesso.
- **% of full time equivalent (FTE):** inserire la percentuale di impegno del contratto sul progetto rispetto al tempo pieno. Nel caso di una persona che collabora al progetto con un impegno parziale pari alla metà del tempo complessivo, si dovrà indicare "% of full time equivalent": 50%.
- **Retribuzione mensile:** per ogni unità di personale inserire l'importo complessivo della retribuzione lorda dipendente previsto per l'intera durata del contratto (Lordo: retribuzione

lorda del personale) con separata indicazione di tutti gli oneri riflessi (Costi: costi relativi a carico dell'Istituzione), indipendentemente dalla percentuale dell'equivalente del tempo pieno dedicata al progetto di studio. Si fa presente che, nel caso in cui l'unità di personale collabori al progetto per una percentuale dell'equivalente del tempo pieno inferiore al 100%, la restante parte della retribuzione indicata non sarà a carico del progetto ma sarà finanziata con altre tipologie di risorse proprie dell'ente.

- **Totale:** il costo totale per unità di personale deve essere calcolato come prodotto delle voci "durata * % of full time equivalent * retribuzione (retribuzione lorda dipendente più oneri riflessi)" e definirà il costo esatto dell'unità di personale a carico del progetto.

Riplicare la tabella per ogni unità di personale prevista per l'espletamento del progetto.

2. Attrezzature

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

Si precisa che l'acquisto delle attrezzature prevede il rimborso del costo di acquisto, purché tale acquisto sia coerente sia da un punto di vista tecnico sia temporale con gli obiettivi e le finalità del progetto approvato. Se si utilizza la riga "3. Altro" è necessario fornire una descrizione (massimo 200 caratteri) dei costi in essa preventivati nel campo appositamente preposto.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di categoria di attrezzature nell'ultima cella in basso a destra.

3. Servizi

In questa voce devono essere compresi i costi dei servizi quali, per esempio, l'acquisto di pubblicazioni, l'abbonamento a riviste scientifiche, l'accesso a banche dati ecc. Eventuali consulenze e/o contratti di lavoro autonomo possono essere inseriti nella presente voce di costo. Inserire nella tabella un numero di righe pari alle voci di servizi per cui si richiede il finanziamento avendo cura di descriverne brevemente (massimo 200 caratteri) la natura.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di servizi nell'ultima cella in basso a destra.

4. Riunioni, Convegni e Workshop

In tale categoria devono essere dettagliati i costi di partecipazione e/o organizzazione di riunioni, convegni, corsi, workshop, seminari, ecc.

Per la compilazione della tabella indicare la tipologia di evento tra quelli riportati o, eventualmente, specificare la tipologia di evento e inserire un numero di righe pari al numero di eventi per i quali si richiede il finanziamento comprensivo di una breve descrizione dello stesso.

Riportare, infine, la somma di ogni singolo costo di evento nell'ultima cella in basso a destra.

6. Riepilogo delle spese per singole categorie suddiviso per anno

Tabella riassuntiva delle spese per costi, per singola categoria, distribuita negli anni (da compilare in funzione della durata del progetto).

La somma delle singole categorie per tutti gli anni, da riportare nell'ultima cella in basso a destra, corrisponde al costo complessivo del progetto.

7. Distribuzione dei costi tra Centri / Unità operative partecipanti

Riportare gli importi totali delle spese con la relativa distribuzione tra i centri operativi partecipanti.

La somma dei finanziamenti dei centri / unità operative partecipanti, da riportare nell'ultima cella in basso a destra, corrisponde, analogamente al precedente punto 5., al costo complessivo del progetto.

Nota Bene

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

Modello A**MODELLO A****RENDICONTAZIONE TECNICO - SCIENTIFICA PROGETTI REGIONALI DI
FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIATI CON I FONDI FV 2015-2016-2017
(Accordo Stato - Regioni - Province Autonome del 6 giugno 2019)****Informativa sul trattamento dei dati personali (art. 12 convenzione AIFA - Regione)**

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

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

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

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

pagina 1 di 4

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

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

pagina 2 di 4

Modello A

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

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

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

1- Razionale dello studio

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

2- Obiettivi

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

3- Indicatori per la valutazione dell'esito

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

4- Unità operative coinvolte nella realizzazione del progetto

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

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

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

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

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

7- Abstract finale

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

- 1) Introduzione/Background
- 2) Obiettivi e scopo del progetto

pagina 3 di 4

Modello A

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

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

8- Produzione scientifica correlata al progetto

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

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

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

Responsabile tecnico - scientifico del progetto**Data****Firma****Per presa visione e inoltro ad AIFA, il Referente scientifico regionale****Data****Firma**

pagina 4 di 4

Modello B

MODELLO B

RENDICONTAZIONE ECONOMICA

PROGETTI REGIONALI

FONDI DI FV 2015,2016 e 2017

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

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

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

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

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

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

Pag. 1 a 9

Modello B

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

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

☐
☐

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

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

Pag. 2 a 9

Modello B

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

RELAZIONE ECONOMICA

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

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

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

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

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

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

Modello B

1. ELENCO UNITÀ OPERATIVE

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

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

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

2. PERSONALE**Informazioni generali**

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

Costo del personale

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

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

Pag. 4 a 9

Modello B

3. ATTREZZATURE

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

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

4. SERVIZI

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

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

5. RIUNIONI, CONVEGNI E WORKSHOP

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

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

6. ALTRO

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

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

Modello B

7. SPESE GENERALI/OVERHEAD

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

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

8. RIEPILOGO DEI COSTI SOSTENUTI PER SINGOLE CATEGORIE

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

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

9. TRASFERIMENTO ALLE UNITÀ OPERATIVE

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

Tale tabella deve quindi comprendere:

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

Ente erogante	Unità Operativa ricevente	Data erogazione importo	Importo trasferito
TOTALE			

10. IMPEGNO DI SPESA

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

Tipologia di spesa	Importo complessivo impegnato

Pag. 6 a 9

Modello B

TOTALE	

11. PREVISIONE DI SPESA

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

Tipologia di spesa	Importo complessivo previsto
TOTALE	

12. RESIDUO FINANZIAMENTO INUTILIZZATO

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

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

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

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

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

Responsabile scientifico del progetto regionale

Data

Firma

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

Data

Firma

Pag. 7 a 9

Modello B

LINEE GUIDA PER LA CORRETTA COMPILAZIONE DEL MODELLO DI RENDICONTAZIONE ECONOMICA

2.PERSONALE

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

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

3. ATTREZZATURE

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

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

4.SERVIZI

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

5. RIUNIONI, CONVEGNI, WORKSHOP

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

6. ALTRO

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

7. SPESE GENERALI/OVERHEAD

Pag. 8 a 9

Modello B

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

Nota Bene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Tabella di ripartizione del budget

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

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

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

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

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

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

2. Motivazione/i della richiesta di rimodulazione

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

Pag. 2 a 3

Modello di Rimodulazione del Budget – Convenzione AIFA - Regione quota 20% progetti regionali (Fondi 2015-2016-2017)

Rev. 0 del 11-03-2022

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

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

Responsabile scientifico del progetto regionale**Data****Firma****Per presa visione e inoltro ad AIFA, il referente amministrativo-contabile regionale****Data****Firma****Pag. 3 a 3**

Time sheet Progetti Regionali Fondi FV 2015-2016-2017	Rev. 0 11/03/2022
La compilazione di tale modello è prevista per tutte le unità di personale dichiarate nel Modello B a prescindere dalla tipologia di contratto. Tale modello non dovrà essere inviato sistematicamente all'AIFA bensì reso disponibile solo su specifica richiesta.	
[Titolo del Progetto]	

[Soggetto proponente]

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

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

Il/la sottoscritto/a [Cognome e Nome], nato a [Città] ([Provincia]), il [Data di nascita], residente a [Città] ([Provincia]), in Via [Indirizzo], n. [Numero], in qualità di Responsabile delle attività di cui all'oggetto, consapevole delle sanzioni penali nel caso di dichiarazioni non veritiere e falsità negli atti, richiamate dagli art.75 e 76 D.P.R. 445 del 28/12/2000,

DICHIARA

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

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

SCHEMA DI REGISTRAZIONE DELLE PRESENZE DEL PERSONALE																																				
NOMINATIVO DIPENDENTE:																																				
TIPO CONTRATTO:																																				
NUMERO DI ORE MENSILI LAVORABILI DA CONTRATTO:																																				
PERCENTUALE DI ORE IMPUTABILI ALLE ATTIVITA':																																				
NUMERO DI ORE MENSILI IMPUTABILI ALLE ATTIVITA':																																				
MESE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	TOT mese	Costo orario (*)	Importo totale mese		
GENNAIO 20....																															0,00		€ -			
FEBBRAIO 20...																															0,00		€ -			
MARZO 20...																															0,00		€ -			
APRILE 20...																															0,00		€ -			
MAGGIO 20...																															0,00		€ -			
GIUGNO 20...																															0,00		€ -			
LUGLIO 20...																															0,00		€ -			
AGOSTO 20...																															0,00		€ -			
SETTEMBRE 20...																															0,00		€ -			
OTTOBRE 20...																															0,00		€ -			
NOVEMBRE 20...																															0,00		€ -			
DICEMBRE 20...																															0,00		€ -			
GENNAIO 20...																															0,00		€ -			
FEBBRAIO 20...																															0,00		€ -			
MARZO 20...																															0,00		€ -			
APRILE 20...																															0,00		€ -			
MAGGIO 20...																															0,00		€ -			
GIUGNO 20...																															0,00		€ -			
LUGLIO 20...																															0,00		€ -			
AGOSTO 20...																															0,00		€ -			
SETTEMBRE 20...																															0,00		€ -			
OTTOBRE 20...																															0,00		€ -			
NOVEMBRE 20...																															0,00		€ -			
DICEMBRE 20...																															0,00		€ -			
GENNAIO 20...																															0,00		€ -			
FEBBRAIO 20...																															0,00		€ -			
MARZO 20...																															0,00		€ -			
APRILE 20...																															0,00		€ -			
MAGGIO 20...																															0,00		€ -			
GIUGNO 20...																															0,00		€ -			
LUGLIO 20...																															0,00		€ -			
AGOSTO 20...																															0,00		€ -			
SETTEMBRE 20...																															0,00		€ -			
OTTOBRE 20...																															0,00		€ -			
NOVEMBRE 20...																															0,00		€ -			
DICEMBRE 20...																															0,00		€ -			
TOTALE ORE LAVORATE:																																		0,00		€ -

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

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

<i>Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "Regolamento"), l'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare del trattamento (di seguito anche "Titolare"), rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso le rendicontazioni delle attività finanziate. I dati personali conferiti attraverso la compilazione del presente Modello saranno trattati dal Titolare esclusivamente per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o in connessione all'esercizio di pubblici poteri, sulla sola base di norme di legge o, nei casi previsti dalla legge, di regolamento.</i> <i>Il conferimento dei dati è condizione necessaria, in ragione della natura obbligatoria del relativo trattamento. I dati personali saranno trattati, anche attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati e adeguatamente istruiti, e potranno essere trattati anche da enti esterni, pubblici e privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del Regolamento, responsabili del trattamento. Potranno inoltre essere comunicati ad altre Autorità Pubbliche e Pubbliche Amministrazioni, per l'adempimento di obblighi di legge o regolamento e non saranno oggetto di trasferimenti al di fuori dell'Unione Europea.</i> <i>Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'AIFA, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che li riguarda o di opporsi al trattamento (articoli 15 e ss. del Regolamento). L'apposita istanza all'AIFA è presentata contattando il Titolare (direzione generale@aifa.gov.it) o il Responsabile della Protezione dei Dati all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it.</i> <i>Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali (ai sensi dell'articolo 77 del Regolamento) ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie (ai sensi dell'articolo 79 del Regolamento).</i>	
Luogo e data	Firma del richiedente

MODALITÀ TECNICHE PER L'INVIO DEGLI ATTI DESTINATI ALLA PUBBLICAZIONE

Con l'entrata in vigore dal 1 gennaio 2008 della L.R. n. 23 del 23 aprile 2007 "Nuovo ordinamento del Bollettino Ufficiale della Regione Toscana e norme per la pubblicazione degli atti. Modifiche alla legge regionale 20 gennaio 1995, n. 9 (Disposizioni in materia di procedimento amministrativo e di accesso agli atti)", cambiano le tariffe e le modalità per l'invio degli atti destinati alla pubblicazione sul B.U.R.T.

Tutti gli Enti inserzionisti devono inviare i loro atti per la pubblicazione sul B.U.R.T. in formato esclusivamente digitale. Le modalità tecniche per l'invio elettronico degli atti destinati alla pubblicazione sono state stabilite con Decreto Dirigenziale n. 5615 del 12 novembre 2007. **L'invio elettronico avviene mediante interoperabilità dei sistemi di protocollo informatici (DPR 445/2000 artt. 14 e 55) nell'ambito della infrastruttura di Cooperazione Applicativa Regionale Toscana. Le richieste di pubblicazione firmate digitalmente (D.Lgs. 82/2005) devono obbligatoriamente contenere nell'oggetto ESCLUSIVAMENTE la dicitura "PUBBLICAZIONE BURT", hanno come allegato digitale l'atto di cui è richiesta la pubblicazione. Per gli enti ancora non dotati del protocollo elettronico, per i soggetti privati e le imprese la trasmissione elettronica deve avvenire esclusivamente tramite posta certificata (PEC) all'indirizzo regionetoscana@postacert.toscana.it**

Il materiale da pubblicare deve pervenire all'Ufficio del B.U.R.T. entro il mercoledì per poter essere pubblicato il mercoledì della settimana successiva.

Il costo della pubblicazione è a carico della Regione.

La pubblicazione degli atti di enti locali, altri enti pubblici o soggetti privati obbligatoria per previsione di legge o di regolamento è effettuata senza oneri per l'ente o il soggetto interessato.

I testi da pubblicare, trasmessi unitamente alla istanza di pubblicazione, devono possedere i seguenti requisiti formali:

SPECIFICHE TECNICHE PER L'INVIO DEGLI ATTI AL B.U.R.T

I documenti che dovranno pervenire ai fini della pubblicazione sul B.U.R.T. devono seguire i seguenti parametri

FORMATO

A4

Verticale

Times new roman

Corpo **10**

Interlinea esatta **13 pt**

Margini **3 cm** per lato

Il CONTENUTO del documento deve essere poi così composto

NOME ENTE

TIPOLOGIA ATTO (DELIBERAZIONE-DECRETO-DETERMINAZIONE-ORDINANZA- AVVISO ...)

NUMERO ATTO e DATA (se presenti)

OGGETTO dell'atto

TESTO dell'atto

FIRMA dell'atto in fondo allo stesso

NON DEVONO essere inseriti numeri di pagina e nessun tipo di pièdipagina

Per il documento che contiene allegato/allegati, è preferibile che gli stessi siano inseriti nello stesso file del documento in ordine progressivo (allegato 1, allegato 2...). In alternativa potranno essere inseriti in singoli file nominati con riferimento all'atto (<nomefile_atto>_Allegato1.pdf, <nomefile_atto>_Allegato2.pdf, " , ecc.)

ALLEGATI: FORMATO PAGINA A4 girato in verticale - MARGINI 3cm PER LATO

IL FILE FINALE (testo+allegati) deve essere redatto in **formato PDF/A**