



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITA'

Convenzione per il finanziamento del Progetto di ricerca di cui alla legge n. 232/2016 articolo 1 comma 140 lettera c) ricerca tra Ministero della salute e Università degli studi di Messina

Procedura: Fondi 2017-2020 - Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge Bilancio 2017), articolo 1, comma 140, lett. c) Ricerca - Fondo investimenti e sviluppo infrastrutturale - DM 25/01/2018 - capitolo 7212/01

Finanziamento: euro 3.000.000,00 (tremilioni/00)

Soggetto attuatore: Università degli studi di Messina - (codice fiscale 80004070837 - Università - UNIVERSITA MESSINA - pubblico)

Titolo del Progetto di ricerca: "Disturbo di Spettro Autistico: Ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative"

Progetto/Convenzione n.: 2019 / CCR-2017-9999901

Capitolo/p.g.: 7212/01

E.F. provenienza fondi: 2017-2020

E.F. provenienza fondi/importo: 2017 (euro 1.602.500,00), 2018 (euro 472.500,00), 2019 (euro 452.500,00), EF 2020 (euro 472.500,00)

Coordinatore scientifico del Progetto (C.S.P.): Antonio PERSICO

Durata Progetto: 4 (quattro) anni

Durata convenzione: 5 (cinque) anni

Fascicolo: I.9.a.b/2018/401

VISTA la legge 11 dicembre 2016, n. 232 recante "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019";

VISTO l'articolo 1, comma 140, c della legge 11 dicembre 2016, n. 232 che prevede l'istituzione nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze di un apposito fondo da ripartire, con una dotazione di 1.900 milioni di euro per l'anno 2017, di 3.150 milioni di euro per l'anno 2018, di 3.500 milioni di euro per l'anno 2019 e di 3.000 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2020 al 2032, per assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese;

VISTO il citato articolo 1, comma 140 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 che, tra i settori di spesa nei quali assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale, prevede alla lettera c) la ricerca;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 21 luglio 2017 recante "Riparto del fondo per il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese, di cui all'articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232."

VISTO l'allegato 1 del citato Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri che alla lettera c) ricerca stabilisce l'attribuzione, al Ministero della salute, dell'importo complessivo di euro 23.130.200, ripartito in euro 13.704.200 per il 2017, euro 6.738.000 per il 2018, euro 2.215.500,00 per il 2019 ed euro 472.500 per gli anni 2020-2032;

VISTA la sentenza della Corte Costituzionale del 13 aprile 2018, n. 74, che ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019), nella parte in cui non prevede un'intesa con gli enti territoriali in relazione ai decreti del Presidente del Consiglio dei ministri riguardanti settori di spesa rientranti nelle materie di competenza regionale;

VISTO l'articolo 13 del Decreto legge del 25 luglio 2018, n. 91, recante "Proroga di termini previsti da disposizioni legislative", convertito con modificazioni legge 21 settembre 2018, n. 108;

VISTA l'Intesa Rep. Atti n. 197 CSR del 13 ottobre 2018, ai sensi dell'articolo 3 della legge 28 agosto 1997, n. 281 e della sentenza della Corte Costituzionale n. 74 del 13 aprile 2018, sullo schema di Decreto del Ministro

della salute recante “Riparto del Fondo per il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese, di cui all’articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232”;

VISTO il Decreto del Ministro della salute datato 25 gennaio 2018, registrato alla Corte dei conti il 27 febbraio 2018, foglio n. 382, con cui sono stati indicati gli interventi e i progetti finanziati con le risorse assegnate dal Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 21 luglio 2017 e le modalità di utilizzo dei contributi;

VISTO l’allegato A del sopra citato Decreto Ministeriale che prevede, tra i progetti da finanziare - afferenti ai settori della ricerca - il Progetto di ricerca “*Disturbo di Spettro Autistico: Ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative*” - Università degli studi di Messina al quale è assegnato l’importo di euro 3.000.000,00=(*tremilioni/00*);

VISTO il DMT n. 177410 del 18 ottobre 2017, registrato alla Corte dei Conti il 23 ottobre 2017 con n. 1347, con il quale viene istituito nello stato di previsione del Ministero della salute, ai sensi del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 luglio 2017 presso la Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità il capitolo 7212 p.g. 1 (Missione 17, Programma 20, Azione 2, Categoria economica 22), recante “*somme da destinare al finanziamento dei progetti di ricerca nel campo sanitario*”, con una dotazione di euro 13.704.200,00 nell’esercizio 2017;

VISTA la legge 27 dicembre 2017, n. 205 concernente “*Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2018 e bilancio pluriennale per il triennio 2018-2020*” che ha stanziato: sul capitolo 7212 p.g. 1 euro 6.738.000,00 nell’esercizio 2018, euro 2.215.500,00 nell’esercizio 2019, euro 472.500,00 nell’esercizio 2020;

VISTO il Decreto del Direttore generale del 21 dicembre 2018, registrato presso alla Corte dei Conti in data 18 gennaio 2019 con n. 1-71 e n. 1-72, con cui è stata ripartita e autorizzata la spesa sul capitolo 7212, p.g.1, dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute, dell’esercizio 2018, pari a euro 13.704.200,00=(*tredecimilionesettecentoquattromiladuecento/00*) in conto residui dell’esercizio finanziario 2017, secondo gli importi assegnati a ciascun beneficiario di cui alla tabella A e con cui è stata autorizzata la spesa sul capitolo 7212, p.g.1, dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute, dell’esercizio 2018, pari a euro 6.738.000,00=(*seimilionesettecentotrentottomila/00*) in conto competenza, secondo gli importi assegnati a ciascun beneficiario nella citata tabella A;

VISTO il Decreto del Direttore generale del 12 marzo 2019, registrato dall’Ufficio Centrale di Bilancio in data 26 marzo 2019 al n. 743, con il quale la dr.ssa Giselda Scalera (Decreto d’incarico registrato dalla Corte dei Conti in data 17/04/2019 n. 1-718) è stata autorizzata all’esercizio del potere di spesa sul capitolo 7211, piani gestionali 1, 8, 9 e piani gestionali residui perenti, capitolo 7212 inclusi i piani gestionali per i residui passivi perenti e capitolo 3398 piano gestionale 3, limitatamente all’importo di euro 19.100.000,00 da destinare alle Reti di ricerca IRCCS;

CONSIDERATO che la durata del Progetto di ricerca “*Disturbo di Spettro Autistico: Ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative*” è programmata in 4 (quattro) anni;

TENUTO CONTO che i contratti relativi alla cessione delle strumentazioni del Progetto di ricerca sono scelti in ottemperanza a quanto previsto dal D.lgs. n. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici) e che il personale di supporto estraneo sia all’IRCCS che partecipano al Progetto che alla Rete deve essere reclutato mediante procedure selettive aperte, con modalità tali da garantire adeguata pubblicità dell’avviso di selezione, il più ampio accesso ai candidati, la trasparenza e il rigore della procedura;

CONSIDERATA la necessità, ai fini dell’erogazione del finanziamento, di conformarsi alle procedure di monitoraggio di cui al decreto legislativo del 29 dicembre 2011, n. 229, con riferimento alla Banca dati delle amministrazioni pubbliche (BDAP) e conseguenti adempimenti;

RITENUTO opportuno che la durata della convenzione debba tenere conto della tempistica necessaria, stimata in 12 mesi, per l’attuazione delle procedure e degli adempimenti sopra richiamati in tema di codice dei contratti pubblici e monitoraggio tramite la banca dati sopra indicata;

TENUTO CONTO che l'esecuzione della convenzione è condizionata all'acquisizione, ove previsto, del parere positivo al Progetto di ricerca espresso dal comitato etico e/o dell'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26;

PRESO ATTO che dall'esame della documentazione pervenuta non risultano essere stati acquisiti tutti i prescritti pareri del Comitato etico relativo al Progetto;

VISTA la nota del 26 luglio 2017 con la quale il Coordinatore scientifico di progetto segnala che sono oggetto di parere del Comitato etico i singoli, specifici progetti di ricerca facenti parte integrante del progetto complessivo, per i quali si impegna a dare tempestiva comunicazione, ad integrazione della documentazione già trasmessa;

RITENUTO di dover stipulare un'apposita convenzione al fine di disciplinare le modalità di impiego del suddetto finanziamento;

TRA Ministero della salute, nella persona di Giselda SCALERA (CF SCLGDL61M60H501O), dirigente dell'Ufficio 5 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

E Università degli studi di Messina, nella persona di Salvatore CUZZOCREA (CF CZZSVT72C11Z133E) legale rappresentante dell'Istituto medesimo

E per conoscenza nella persona di Antonio PERSICO (PRSENTN62A23A494W) Coordinatore scientifico del Progetto (di seguito denominato C.S.P.)

si conviene quanto segue:

ARTICOLO 1

1. La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, di seguito denominato Ministero, a favore dell'Università degli studi di Messina, di seguito denominata Soggetto attuatore, del Progetto di ricerca "*Disturbo di Spettro Autistico: Ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative*", per un finanziamento pari a euro 3.000.000,00 (*tremilioni/00*) a valere sui fondi del capitolo 7212, p.g. 01, "*somme da destinare al finanziamento di progetti di ricerca nel campo sanitario*", di cui all'articolo 1, comma 140, lettera c) della legge di bilancio n. 232 dell'11 dicembre 2016.

ARTICOLO 2

1. Il Soggetto attuatore svolge il Progetto di ricerca secondo quanto riportato nel Piano esecutivo firmato dal legale rappresentante e dal C.S.P..
2. Sono allegati alla presente convenzione e ne costituiscono parte integrante la seguente documentazione:
 - a. il Progetto di ricerca di cui all'articolo 1, firmato dal legale rappresentante e dal C.S.P.;
 - b. il modulo "Piano esecutivo di Progetto";
- c. nonché, ove previsti, il parere positivo del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014.

ARTICOLO 3

1. La Convenzione ha durata di anni 5 (cinque) e deve avere inizio entro trenta (30) giorni dalla data di trasmissione della comunicazione con la quale il Ministero informa il Soggetto attuatore dell'avvenuta registrazione, da parte degli Organi di controllo, della presente convenzione.
2. Il Soggetto attuatore, entro e non oltre il termine di cui al comma 1 del presente articolo, con nota sottoscritta digitalmente dal rappresentante legale e dal C.S.P., comunica:
 - a. la data di inizio delle attività progettuali;
 - b. la richiesta di erogazione della prima rata di finanziamento.

3. Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del Progetto di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, Ufficio 5.
4. Le parti convengono che le comunicazioni relative al Progetto di cui trattasi siano effettuate attraverso il *sistema di posta elettronica certificata*.

ARTICOLO 4

1. I soggetti con i quali devono stipularsi i contratti relativi alla cessione delle strumentazioni, di cui all'allegato Piano esecutivo del Progetto, sono scelti in ottemperanza a quanto previsto dal D.lgs. n. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici).
2. I beni durevoli devono essere inventariati presso il Soggetto attuatore e degli stessi deve essere data comunicazione al Ministero.

ARTICOLO 5

1. Nel caso in cui per lo svolgimento del Progetto e per la durata dello stesso si dovesse fare ricorso a personale di supporto esterno al Soggetto attuatore, esso deve essere reclutato dallo stesso mediante procedure selettive aperte, con modalità tali da garantire adeguata pubblicità dell'avviso di selezione, il più ampio accesso ai candidati, la trasparenza e il rigore della procedura.

ARTICOLO 6

1. Il costo dei beni e servizi per l'esecuzione del presente Progetto di ricerca sono posti a carico dei fondi ministeriali di cui all'articolo 1, qualora acquisiti anche a mezzo *leasing*, noleggio, per un periodo pari alla durata del Progetto.

ARTICOLO 7

1. Le apparecchiature acquistate sono di proprietà del Soggetto attuatore con il vincolo di utilizzo per l'esecuzione del Progetto di ricerca, secondo le modalità e per il tempo fissati nella presente convenzione.
2. Le apparecchiature, acquistate con il contributo di cui sopra, devono riportare apposita etichetta ben visibile con la dicitura: "Acquistato con i fondi del Ministero della salute". L'ubicazione delle stesse deve essere comunicata al Ministero, così come ogni eventuale spostamento in luogo di collocazione diverso da quello comunicato.
3. Sono a carico del Soggetto attuatore la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature, incluse tutte le relative spese, salvo diversi accordi risultanti dalla tipologia di contratti relativi alla cessione delle strumentazioni di cui all'allegato Piano esecutivo del Progetto.
4. Nel caso in cui le apparecchiature relative alla presente convenzione non vengano utilizzate per gli scopi previsti o autorizzati, ovvero, non siano ubicate nei luoghi dichiarati, il Ministero ha facoltà di risolvere immediatamente la presente convenzione con esclusione di qualsiasi pretesa da parte del Soggetto attuatore. In tale ipotesi il Soggetto attuatore è obbligato alla restituzione delle somme ricevute.
5. Trascorso il periodo di vincolo, le apparecchiature restano di proprietà e nella piena disponibilità del Soggetto attuatore, il quale non può cederle nei successivi cinque anni, decorrenti dalla data di scadenza del vincolo di destinazione, senza preventiva autorizzazione del Ministero.
6. Nel caso di dismissione da parte del Soggetto attuatore, il Ministero può consentire che le suddette apparecchiature siano trasferite presso altra struttura del S.S.N. per lo svolgimento dell'attività di ricerca, senza oneri a carico del Ministero medesimo, sentita la Regione competente.

ARTICOLO 8

1. La prima rata del finanziamento è pari a euro 452.500,00 e la procedura per il pagamento della stessa è avviata solo a seguito dell'accertamento da parte del Ministero degli avvenuti adempimenti di cui all'articolo 2, comma 2, e all'articolo 3, comma 2.

2. La seconda rata del finanziamento è pari ad euro 1.273.750,00 ed è erogata dopo la trasmissione da parte del Soggetto attuatore della Relazione di cui al successivo articolo 9 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero.
3. La terza rata del finanziamento è pari ad euro 801.250,00 ed è erogata dopo la trasmissione da parte del Soggetto attuatore della Relazione di cui al successivo articolo 9 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero.
4. La quarta rata del finanziamento è pari ad euro 236.250,00 ed è erogata dopo la trasmissione da parte del Soggetto attuatore della Relazione di cui al successivo articolo 9 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero.
5. La quinta rata, a saldo del finanziamento, è pari ad euro 236.250,00. Essa è corrisposta una volta accertata la sussistenza dei requisiti di cui al successivo articolo 11 e solo a seguito della valutazione positiva della relazione finale da parte del Ministero.
6. Eventuali ritardi nell'erogazione del finanziamento non comporteranno per il Ministero alcun obbligo di corresponsione di eventuali interessi passivi a qualsiasi titolo dovuti.

ARTICOLO 9

1. Su espressa richiesta del Ministero, il Soggetto attuatore trasmette annualmente, la relazione sullo stato d'attuazione della ricerca da predisporre anche su apposita modulistica ministeriale. Essa deve essere sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante e dal C.S.P. La predetta relazione, deve contenere l'indicazione del luogo di collocazione delle apparecchiature/infrastruttura, la descrizione delle attività svolte dal Soggetto attuatore e deve essere accompagnata da un documento di sintesi che illustri lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate, e della delibera di approvazione degli eventuali specifici progetti di ricerca facenti parte integrante del progetto complessivo.
2. Nel caso in cui, all'esito dell'istruttoria, la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia idonea a dimostrare che sono stati conseguiti gli obiettivi di cui al Piano esecutivo o non siano conformi con quanto previsto nel Piano medesimo, il Ministero, previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di non erogare la relativa rata di finanziamento, che verrà erogata a seguito dell'eventuale esito positivo degli approfondimenti istruttori condotti.
3. Nel caso in cui la sopra citata documentazione non consenta di esprimere un parere favorevole, il Ministero, previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di sottoporre la stessa documentazione, per le valutazioni, al Comitato tecnico sanitario, istituito presso il Ministero della salute. Il Soggetto attuatore si impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.

ARTICOLO 10

1. Il Soggetto attuatore, con motivata nota firmata digitalmente dal legale rappresentante e dal C.S.P., può chiedere, una *tantum*, l'autorizzazione al Ministero ad apportare modifiche al Piano esecutivo. Tali modifiche non devono, in ogni caso, comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.
2. Qualora emerga che sono state apportate modifiche al Piano esecutivo senza la prescritta autorizzazione, il Ministero ha facoltà, previa comunicazione al Soggetto attuatore, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli interessi legali maturati.

ARTICOLO 11

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore, trasmette entro trenta giorni dalla scadenza della presente convenzione al Ministero la seguente documentazione, redatta dal C.S.P. e recante la firma digitale dello stesso e del legale rappresentante:
 - a. la Relazione finale della ricerca che documenti la coerenza delle attività svolte con il Piano esecutivo e gli obiettivi raggiunti;
 - b. la Rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali e l'inventario dei beni acquistati a valere sui fondi ministeriali.

2. La soprarichiamata documentazione deve essere redatta utilizzando esclusivamente la *modulistica ministeriale*.
3. La documentazione di supporto alla relazione finale ed alla rendicontazione, di cui al comma 1 del presente articolo, deve essere a disposizione del Ministero presso il Soggetto attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.
4. Nel caso in cui la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità di quanto previsto nel Piano esecutivo, il Ministero richiede chiarimenti ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore.
5. In caso di mancato riscontro, oppure laddove dalla istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al Piano esecutivo, il Ministero comunica al Soggetto attuatore il parere negativo in ordine alla relazione finale e, conseguentemente, in ordine alla erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate comprensive degli interessi legali maturati.
6. Nel caso in cui all'esito della istruttoria, la relazione finale non consenta di esprimere un motivato parere favorevole, il Ministero previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di sottoporre la documentazione, per le valutazioni, al Comitato tecnico sanitario. Il Soggetto attuatore si impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.

ARTICOLO 12

1. Il Ministero, in via autonoma o sentito il Comitato tecnico sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti ed ulteriore documentazione e può disporre verifiche durante lo svolgimento del Progetto di ricerca.

ARTICOLO 13

1. Il termine del Progetto può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di mesi 12 (dodici) dalla data di scadenza, previa motivata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore e dal C.S.P..
2. La presentazione dell'istanza di proroga deve essere effettuata entro e non oltre il 30 marzo dell'annualità di riferimento del Progetto, per consentire la pianificazione delle risorse finanziarie.

ARTICOLO 14

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del Progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati dal Soggetto attuatore con soggetti terzi e di cui il Ministero non è parte. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di ricerca oggetto della presente convenzione deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e deve essere trasmesso in copia al Ministero a firma del legale rappresentante.
2. Le parti convengono che il Ministero della salute possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito *web*, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

ARTICOLO 15

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per Soggetto attuatore, è tale per il Ministero solo dopo la sua approvazione e registrazione da parte dei competenti Organi di controllo.

ARTICOLO 16

1. Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'articolo 3 della legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

2. Ai fini dell'erogazione del finanziamento, i programmi finanziati sono monitorati ai sensi del decreto legislativo del 29 dicembre 2011, n. 229, nell'ambito della Banca dati delle Amministrazioni pubbliche (BDAP), conseguentemente, devono essere corredati del codice unico di Progetto (CUP) e del codice identificativo della gara (CIG) anche se non perfezionato ai sensi della delibera n. 1 del 2017 dell'Autorità nazionale anticorruzione (ANAC).
3. I soggetti attuatori degli interventi previsti dal decreto legislativo 29 dicembre 2011, n. 229 e individuati nel Progetto di cui alla presente convenzione, sono tenuti al costante aggiornamento dei dati.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'articolo 21 del d.lgs. 7 marzo 2005, n. 82.

Roma, data della sottoscrizione come quella della firma digitale apposta per ultima

per il Ministero della salute

il Direttore dell'Ufficio 5 - Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
Giselda SCALERA (codice fiscale SCLGDL61M60H501O)

per l'Università degli studi di Messina

il Rappresentante legale
Salvatore CUZZOCREA (codice fiscale CZZSVT72C11Z133E)

e per presa visione:

il Coordinatore scientifico del Progetto (C.S.P.)
Antonio PERSICO (codice fiscale PRSNTN62A23A494W)

Proponente: Prof. Antonio M. Persico, Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90", A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina.

Titolo: Disturbo di Spettro Autistico: ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative.

Razionale:

Il Disturbo di Spettro Autistico (DSA) rappresenta una grave patologia dello sviluppo caratterizzata da deficit nelle interazioni sociali e nella comunicazione, nonché da comportamenti ripetitivi, interessi ristretti e anomalie sensoriali [1]. Ritenuto fino agli Anni 90 una patologia rara, oggi si stima che esso colpisca 1 bambino ogni 59 nati (1,5%) [2]. I neonati fratelli/sorelle di bambini già diagnosticati con DSA hanno un rischio maggiore di sviluppare la malattia, pari addirittura al 5-15%. La predisposizione genetica gioca un ruolo determinante, ma è essenzialmente dovuta a combinazioni molto individuali di varianti geniche rare [3]. **Questa estrema eterogeneità eziologica e clinica ha finora impedito interventi terapeutici personalizzati** basati su una comprensione della fisiopatologia del disturbo a livello del singolo paziente. Pertanto la diagnosi è ancora basata solo sull'osservazione del comportamento del bambino e le terapie sono praticamente standardizzate e vengono riproposte in maniera quasi invariante a tutti i pazienti.

Questo progetto mira a definire entro quattro anni una procedura medica, psicodiagnostica e di laboratorio che consenta di prescrivere "la terapia giusta al paziente giusto" in un numero consistente di soggetti autistici. Più nello specifico, **si mira a definire terapie farmacologiche/nutraceutiche e riabilitative personalizzate basate su una conoscenza dell'alterazione neurobiologica che è all'origine della malattia nel singolo paziente.** Questo approccio sarà fortemente basato sull'evidenza, in quanto derivante da una conoscenza dei meccanismi di sottesi alla malattia, fondato su biomarcatori oggettivamente misurabili, e dimostrato valido mediante appositi studi di efficacia randomizzati e controllati [4-6].

Obiettivi:

Il presente progetto mira a raggiungere i seguenti tre obiettivi:

- 1) Personalizzare la terapia farmacologica esistente e **identificare nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche**, suddividendo i soggetti autistici in base al meccanismo sotteso al DSA, identificato mediante analisi genetica, e trattandoli in maniera mirata, se è disponibile un farmaco o un supplemento nutraceutico potenzialmente in grado di correggere il meccanismo neurobiologico all'origine del disturbo;
- 2) **Personalizzare la terapia riabilitativa già esistente** caratterizzando i profili dei bambini molto piccoli (età 2-4 anni) che rispondono o non rispondono a due diversi programmi di intervento, attualmente quelli più suffregati dall'evidenza scientifica, ossia l'Early Start Denver Model (ESDM) e l'Early Intensive Behavior Intervention (EIBI).
- 3) **Sperimentare infine forme innovative di riabilitazione** che facciano uso di più elementi caratterizzanti terapie già in uso, combinate e personalizzate sulla base del quadro neuropsicologico del bambino in modo da massimizzarne l'efficacia sul singolo paziente.

In tal modo si intende rispondere alle due domande fondamentali che ogni clinico si pone dinanzi ad una nuova diagnosi di autismo:

- a) Perché questo bambino è autistico? Come posso correggere farmacologicamente o con un supplemento l'anomalia neurobiologica che ha causato la sua specifica forma di autismo?

b) Quanto è plastico il sistema nervoso di questo bambino autistico e quanto è in grado di rispondere agli stimoli ambientali positivi rappresentati dalle terapie riabilitative? Quale tipo di riabilitazione ha la massima probabilità di giovargli?

E' importante considerare che in quest'ottica la terapia farmacologica e la terapia riabilitativa non sono alternative, bensì sono alleati che mirano a massimizzare l'impatto positivo della riabilitazione rimuovendo farmacologicamente ostacoli insormontabili di natura neurobiologica che altrimenti ne limitano l'efficacia.

Partecipanti:

Il progetto si svolgerà presso l'Università degli Studi di Messina, in particolare presso il Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" della A.O.U. Policlinico "G. Martino". Il Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90", diretto dal Prof. Antonio Persico, è interamente focalizzato sulla ricerca e sull'assistenza al paziente autistico in qualsiasi fascia di età.

Nella proposta iniziale era previsto il coinvolgimento anche di altri enti distribuiti nel territorio della provincia di Messina, quali il CNR ed Evidentia S.r.L. Non essendo tuttavia stata approvata la costituzione di Raggruppamento Temporaneo di Imprese finalizzato alla nascita di un "Polo delle Neuroscienze" nell'area messinese, tutto il lavoro sperimentale verrà effettuato presso l'Università degli Studi di Messina.

Materiali e Metodi:

OBIETTIVO 1

- *Prima fase: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico.*
Verranno reclutate almeno 400 famiglie con uno o più bambini, adolescenti o adulti autistici nel corso di 4 anni. Questo campione si prevede sulla base di dati preliminari in nostro possesso che fornisca un numero di circa 150 positivi. Le modalità di presa in carico clinico e l'assessment diagnostico previsto saranno standardizzate sulla base degli standard internazionali.
- *Seconda fase: raccolta dei biomateriali ed analisi sperimentali.*
Si effettuerà un prelievo di sangue e raccolta delle urine del mattino, mentre kit per la raccolta della saliva verranno utilizzati fino all'età di 24 mesi. Analisi genomiche verranno effettuate tramite array-CGH su tutti i pazienti. Su sottogruppi di pazienti definiti sulla base dei risultati ottenuti agli array-CGH e sulle caratteristiche cliniche si effettueranno un sequenziamento mediante NGS (pannello di geni per autismo oppure exome-sequencing), un'analisi trascrittomica tramite RNAseq, RMN encefalo con trattografia e/o la metabolomica urinaria [7]. Anticorpi anticervello specifici per la patologia autistica verranno analizzati in tutti i pazienti autistici e nelle loro madri [8].
- *Terza fase: dalla caratterizzazione genetica alla terapia nutriceutica o farmacologica.*
Dapprima si identificherà della causa o importanti concause di natura genetica tramite analisi genomica (array-CGH, sequenza di pannelli di geni o exome sequencing tramite NGS); (b) Una volta identificata una variante genetica funzionalmente rilevante (causa o concausa di autismo), se ne definirà il ruolo funzionale in modo standardizzato facendo riferimento alla Kegg Pathway di appartenenza del prodotto proteico relativo; (c) Si verificherà se nell'intero campione raccolto vi siano altri soggetti autistici portatori di varianti geniche che coinvolgono lo stesso gene oppure geni codificanti proteine appartenenti alla stessa Kegg Pathway; (d) questi pazienti autistici verranno accorpati insieme, come se si trattasse di un'unica sindrome; se ne studieranno le caratteristiche cliniche (somiglianze e differenze) e si valuterà se esistano sostanze nutriceutiche o farmacologiche in grado di correggere le anomalie prodotte da queste varianti geniche a livello della Pathway di appartenenza; (e) qualora fosse così, si effettuerà uno studio randomizzato controllato intrasoggetto ("prima/dopo") in corso di terapia riabilitativa standardizzata, controllata e mantenuta costante, in modo da verificare quanto il farmaco agisca e quanto

contribuisca a ridurre il numero di soggetti che non rispondono alle terapie riabilitative. E' inoltre previsto lo studio di terapie antiossidanti e la correlazione del loro grado di efficacia con il livello pre- e post-trattamento di stress ossidativo.

OBIETTIVO 2

- *Reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico*: 30 prescolari con DSA (tra i 18-36 mesi di età) saranno reclutati dal Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" della A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina nel corso dei 4 anni del progetto. I pazienti saranno sottoposti allo stesso assessment psicodiagnostico dell'Obiettivo 1.
- *Studio sequenziale per tipologia di trattamento*: I pazienti saranno assegnati ad un intervento naturalistico tramite Early Start Denver Model (ESDM) della durata di 9 mesi (n=30) [9,10]. Tutti i pazienti con risposta parziale o insufficiente all'ESDM verranno trasferiti dopo 9 mesi ad un intervento comportamentale altamente strutturato (EIBI) della durata di 9 mesi (n=20) [11-13]. Le terapisti ESDM già attive presso il Programma Interdipartimentale sono certificate dalla docente trainer Costanza Colombi della Università del Michigan, con cui è attiva una convezione per collaborazione scientifica e clinica. Una riabilitatrice EIBI con acquisita formazione tramite master di II livello in Applied Behavioral analysis è già attiva e operante presso il Programma.
- *Biomarcatori*: Come Obiettivo 1. Dopo 9 mesi di intervento si confronteranno i biomarcatori pre-trattamento tra "responders", "partial responders" e "non-responders" ESDM.
- *Valutazione Neurofisiologica*: Prima e dopo il trattamento, 8 minuti di EEG in stato di riposo, alternando le condizioni occhi aperti e chiusi, sarà registrato per ogni soggetto, utilizzando il sistema Micromed a 128 canali. I dati grezzi saranno analizzati attraverso le analisi quantitative di EEG (QEEG) (densità dello spettro di potenza, coerenza, indice di simmetria del cervello) [14]. L'analisi multicanale, nei domini di frequenza e durata, sarà focalizzata sullo spazio di origine per identificare le mappe topografiche dominanti, sulle differenze tra "responders" e "non-responders" e sulla correlazione con le misure comportamentali.

OBIETTIVO 3

Inizialmente si procederà a caratterizzare alcuni soggetti con autismo tramite un pannello di prove specifiche di natura cognitiva e neurofisiologica (EEG ad alta densità, NIRS e eye tracking), che vada a testare la coerenza centrale e l'integrazione dei percetti, la cognitivtà sociale, l'empatia, la teoria della mente, l'imitazione, la motricità e altre funzioni rilevanti al funzionamento della mente autistica. A seguito di questo assessment, si procederà a delineare nuove forme di terapia riabilitativa capaci di coniugare nello stesso setting elementi di terapie mirate alla cognitivtà sociale (vedi ESDM o EIBI) [9,10], con elementi di terapie mirate alla stimolazione sensori-motoria (vedi Environmental enrichment therapy) [15-17], oppure di terapie mirate a stimolare la relazione riducendo la fissità schematica (interventi assistiti con animali) [18,19], oppure della Comunicazione Aumentativa Alternativa [20,21], di un intervento mediante attività teatrale negli adolescenti finalizzato al potenziamento della cognitivtà sociale, di un intervento mediante attività sportiva (ping-pong, corsa, nuoto, subacquea) effettuata con lo scopo di attivare regioni cerebrali utili anche a funzioni cognitive carenti nel singolo soggetto e di sostenere l'autostima in adolescenti autistici ad alto funzionamento. Tutto questo verrà strutturato secondo disegni sperimentali scientificamente rigorosi e considerando l'assetto funzionale del soggetto.

Gruppi di pazienti trattati con singolo metodo classico e con lo stesso metodo "contaminato" da elementi provenienti da un altro metodo tra quelli su elencati verranno analizzati in studi randomizzati controllati intrasoggetto ("prima/dopo") con cross-over e intersoggetto ("caso-controllo"). I campioni saranno relativamente piccoli (intorno ai 10 casi e 10 controlli appaiati per severità del quadro autistico), ma questa numerosità dovrebbe essere sufficiente ad evidenziare effetti di entità almeno moderata (dimensione dell'effetto = 0.3-0.8).

Risultati attesi:

- 1) Identificazione di nuove terapie nutraceutiche e farmacologiche per l'autismo e relativa indicazione personalizzata basata su specifici biomarcatori di natura genetica, trascrittomica, ecc.;
- 2) Identificazione e personalizzazione di terapie riabilitative innovative, individualizzate sulla base di parametri psicometrici e di biomarcatori di laboratorio;
- 3) Validazione di terapie farmacologiche e riabilitative già esistenti, con indicazione mirata sulla base di parametri psicometrici e di biomarcatori di laboratorio;
- 4) Identificazione di biomarcatori in grado di distinguere i "responders" al trattamento comportamentale precoce dai "non responders" e di delineare le caratteristiche dei casi che rispondono meglio a ESDM piuttosto che ad EIBI;
- 5) Confronto tra l'efficacia di due metodi riabilitativi diversi (ESDM/EIBI) per intervento precoce e indicazioni cliniche precise a riguardo.

Impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

Questo progetto è altamente innovativo ed ha un elevato potenziale di impatto positivo sul SSN. I suoi risultati miglioreranno il management dei bambini autistici e delle loro famiglie, perché verrà razionalizzata l'indicazione all'intervento riabilitativo e verrà finalmente delineata una procedura di **presa in carico basata sull'evidenza**. A livello europeo, l'autismo è la patologia neuro-psichiatrica dell'età evolutiva per la quale si avverte maggiormente la mancanza di **terapie farmacologiche efficaci** [22]. L'importanza poi di applicare in maniera mirata le terapie esistenti e soprattutto di identificare nuove terapie efficaci per il DSA si evince anche considerando che almeno il 60% degli individui autistici non raggiungerà mai un soddisfacente livello di autonomia nella vita di tutti i giorni e continuerà a vivere con i genitori o a dipendere dai servizi sociali [23]. Oltre all'immane carico emotivo sui pazienti e sulle loro famiglie, sono enormi anche i costi sociali complessivi della malattia: stime relative agli USA ed all'Inghilterra indicano in €1,5 milioni i costi sociali per un autistico a basso funzionamento e €900,000 per un autistico ad alto funzionamento [23]. Questi costi includono non solo le spese per le cure dei pazienti ed i mancati guadagni per disabilità invalidante, ma anche il frequente ritiro dal lavoro di uno dei due genitori. Sebbene non si abbiano attualmente stime dei costi sociali per il continente europeo, sulla base di questi studi effettuati nei Paesi Anglosassoni si può stimare che interventi farmacologici, nutraceutici o riabilitativi personalizzati, in grado anche solo di migliorare il Quoziente Intellettivo (QI) nei bambini autistici, produrrebbero un **risparmio economico** di circa €500.000 per ogni bambino destinato ad essere "a basso funzionamento" e che si sviluppasse in un bambino verbale con QI nella norma.

Cronoprogramma delle attività (milestone a 12, 24, 36, 48 mesi) e costi di realizzazione:

Obiettivo specifico n.	Attività	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Obiettivo n.1. "Personalizzare terapie mediante biomarcatori"	Attività 1: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico																
	Attività 2: raccolta dei biomateriali ed analisi sperimentali																
	Attività 3: dalla caratterizzazione genetica alla terapia nutriceutica o farmacologica																
	Attività 4: Analisi statistiche																
Obiettivo n.2. "Personalizzare la terapia riabilitativa precoce"	Attività 1: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico																
	Attività 2: Studio sequenziale per tipologia di trattamento (ESDM-EIBI)																
	Attività 3: Identificazione di biomarcatori predittori di risposta																
	Attività 4: Analisi statistiche																
Obiettivo n.3. "Sperimentare e validare nuove forme di riabilitazione"	Attività 1: Caratterizzazione psicodiagnostica e neurobiologica																
	Attività 2: Studio di efficacia di forme di diverse forme di terapia riabilitativa																
	Attività 3: Analisi statistiche																
Risultati attesi:																	
1) Identificazione di nuove terapie nutraceutiche e farmacologiche per l'autismo e relativa indicazione personalizzate basata su specifici biomarcatori di varia natura;																	
2) Identificazione di biomarcatori utili per una diagnosi precoce e per la caratterizzazione patogenetica dei pazienti autistici.																	
3) Identificazione di biomarcatori in grado di distinguere i "responders" al trattamento naturalistico precoce dai "non responders", che invece rispondono meglio all'EIBI;																	
4) Validazione e personalizzazione di terapie riabilitative innovative, individualizzate sulla base di parametri psicometrici e di biomarcatori neurobiologici.																	

VOCI DI SPESA	BUDGET
PERSONALE	€960.000
APPARECCHIATURE (include ristrutturazione lab. e arredi)	€2.010.000
OVERHEAD	€30.000
Totale	€3.000.000

Bibliografia:

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), 5th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] Baio J et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Surveill Summ. 2018; 67:1-23
- [3] Persico AM, Napolioni V. Behav Brain Res. 2013; 251:95-112
- [4] Ruggeri B et al. Psychopharmacology (Berl). 2014;231:1201-16
- [5] Vorstman JA et al. Psychopharmacology (Berl). 2014;231:1063-78
- [6] Loth E et al. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(1):70-3.
- [7] Gevi F et al. Mol Autism. 2016;7:47.
- [8] Piras IS et al. Brain Behav Immun. 2014; 38:91-9
- [9] Dawson G et al. Model. Pediatrics. 2010; 125:e17-e23
- [10] Vivanti G et al. Front Pediatr. 2014; 2:58
- [11] Eikeseth S. Res Dev Disabil. 2009; 30:158-78
- [12] Smith T. In: Weisz JR et al. Evidence-Based Psychotherapies for Children and Adolescents. 2nd Edition. New York: Guilford. 2010; 312-26
- [13] Reichow B et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 17:10
- [14] Billeci L et al. Front Hum Neurosci. 2013; 5:442
- [15] Woo CC et al. Behav Neurosci. 2013; 127(4):487-97
- [16] Woo CC et al. Behav Neurosci. 2015; 129(4):412-22.
- [17] Aronoff E et al. Neural Plast. 2016; 2016: 2734915
- [18] O'Haire ME, J Autism Dev Disord. 2013; 43(7):1606-22.
- [19] O'Haire ME et al. Dev Psychobiol. 2015; 57:584-95.
- [20] Iacono T et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12:2349-2361.
- [21] Gevarter C et al. Res Dev Disabil. 2013; 34(12):4404-14.
- [22] Persico AM et al. Neuropsychopharmacol. 2015; 25(10):1513-31.
- [23] Buescher AV et al. JAMA Pediatr. 2014; 168(8):721-8.

Bullet Point Summary:

- Il Disturbo di Spettro Autistico (DSA) è una grave patologia del neurosviluppo che affligge 1 bambino ogni 59 nati (1,5% della popolazione)
- L'estrema eterogeneità genetica e clinica del DSA ha finora impedito di applicare terapie mirate sulla base dello specifico meccanismo neurobiologico all'origine della malattia nel singolo individuo.
- Questo progetto mira a: (1) identificare nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche basate sul meccanismo neurobiologico all'origine della patologia nel singolo paziente; (2) caratterizzare i profili dei bambini che rispondono ai due diversi modelli di intervento riabilitativo precoce più accreditati, ossia Early Start Denver Model ed Early Intensive Behavior Intervention; (3) sperimentare forme innovative di riabilitazione che facciano uso di più elementi caratterizzanti terapie già in uso, combinate e personalizzate sulla base dei deficit presenti nel singolo individuo.
- Il progetto si svolgerà presso l'Università degli Studi di Messina, in particolare presso il Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" della A.O.U. Policlinico "G. Martino", diretto dal Prof. Antonio Persico ed interamente focalizzato sulla ricerca e sull'assistenza al paziente autistico in qualsiasi fascia di età.
- Questo progetto produrrà nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici per il DSA, nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche, una razionalizzazione delle indicazioni alle terapie riabilitative già esistenti e nuove forme di riabilitazione.
- Oltre a molteplici benefici per il soggetto autistico ed i suoi familiari, questo progetto contribuirà in maniera importante a razionalizzare la spesa sanitaria delineando percorsi preferenziali e fornendo strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici oggi ritenuti a livello europeo l'ambito più gravemente carente in neuropsichiatria dell'età evolutiva.
- Costo globale del progetto: €3.000.000
- Durata complessiva del progetto: 4 anni.



Il Rettore
Prof. Salvatore Cuzzocrea

Il Coordinatore Scientifico
Prof. Antonio Persico

PIANO ESECUTIVO DI PROGETTO

Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140)					
Dati generali					
Settore di intervento	Ricerca				
Ente proponente	Università degli Studi di Messina				
Codice fiscale	80004070837	Tipo soggetto: Pubblico			
Sede Legale	Piazza Pugliatti 1, 98122 Messina				
Rappresentante legale	Salvatore Cuzzocrea	Codice fiscale	CZZSVT72C11Z133E		
Telefono	090-6768233	Indirizzo PEC	protocollo@pec.unime.it	Fax	090-717762
Titolo progetto					
Disturbo di Spettro Autistico: ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative.					
Durata progetto			4 anni		
Abstract progetto					
<p>Il Disturbo di Spettro Autistico (DSA) è una grave patologia del neurosviluppo che affligge 1 bambino ogni 59 nati (1,5% della popolazione). L'estrema eterogeneità genetica e clinica del DSA ha finora impedito di applicare terapie mirate sulla base dello specifico meccanismo neurobiologico all'origine della malattia nel singolo individuo. Questo progetto mira a: (1) identificare nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche basate sul meccanismo neurobiologico all'origine della patologia nel singolo paziente; (2) caratterizzare i profili dei bambini che rispondono ai due diversi modelli di intervento riabilitativo precoce più accreditati, ossia Early Start Denver Model ed Early Intensive Behavior Intervention; (3) sperimentare forme innovative di riabilitazione che facciano uso di più elementi caratterizzanti terapie già in uso, combinate e personalizzate sulla base dei deficit presenti nel singolo individuo. Questo progetto produrrà nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici per il DSA, nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche, una razionalizzazione delle indicazioni alle terapie riabilitative già esistenti e nuove forme di riabilitazione. Oltre a molteplici benefici per il soggetto autistico ed i suoi familiari, questo progetto contribuirà in maniera importante a razionalizzare la spesa sanitaria delineando percorsi preferenziali e fornendo strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici oggi ritenuti a livello europeo l'ambito più gravemente carente in neuropsichiatria dell'età evolutiva. Il costo globale del progetto: €3.000.000; la durata complessiva del progetto: 4 anni.</p>					
Ente attuatore/Enti attuatori				N. 1	
Enti aderenti al progetto (Elenco allegato con indicazione del codice fiscale, tipo soggetto giuridico, quota costo progetto)					
1) Università degli Studi di Messina (C.F. 80004070837, ente pubblico, 100% costo progetto)					

Dati del Coordinatore scientifico del progetto (C.S.P.)					
Nominativo	Antonio Persico				
ente di appartenenza	Università degli Studi di Messina				
Codice fiscale	PRSNTN62A23A494W	Tipo soggetto: Pubblico			
Sede Legale	Piazza Pugliatti 1, 98122 Messina				
Rappresentante legale	Salvatore Cuzzocrea	Codice fiscale			
Posizione presso	A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina				
Posizione Contrattuale	Professore di I Fascia in Neuropsichiatria Infantile (SSD MED/39)				
Tipo Contratto	Tempo Pieno				
Telefono	090-2213143	Indirizzo PEC	dipartimento.patologiaumanadete@pec.unime.it	Fax	090-2930414
Telefono C.S.P.	339-7282325	Indirizzo mail C.S.P.	apersico@unime.it; antoniopersico@polime.it		

Il progetto prevede l'autorizzazione del comitato etico?

si **no**

NOTA: Il progetto si articola su diversi ambiti. Per due di questi, già attivi, è stata debitamente richiesta ed ottenuta l'approvazione da parte del comitato etico, come riassunto qui sotto. Nel corso dei 4 anni del progetto, si procederà analogamente prima di avviare nuovi ambiti di studio.

Titolo Progetto n. 1 sottomesso al Comitato etico	Progetto Multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo
Comitato Etico di riferimento principale	Comitato Etico Messina
Data parere del Comitato Etico Principale	Presentato il 4/4/2017; Parere favorevole il 19/6/2017
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	Favorevole
Progetto approvato senza modifiche	
Progetto approvato con modifiche	Progetto approvato con modifiche, richieste il 22/5/2017
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	Antonio Persico
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	Università degli Studi di Messina

Titolo Progetto n. 2 sottomesso al Comitato etico	Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.
Comitato Etico di riferimento principale	Comitato Etico Messina
Data parere del Comitato Etico Principale	Presentato il 5/3/2018; Parere favorevole con riserva il 23/4/2018, in attesa della comunicazione di copertura assicurativa pervenuta dalla A.O.U. Policlinico allo sperimentatore il 2/5/2018 e recepita dal Comitato Etico il 18/6/2018. Presentazione di emendamento sostanziale il 12/2/2019, cui consegue Parere favorevole il 18/3/2019.
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	Parere Favorevole al progetto e Parere Favorevole al successivo emendamento sostanziale
Progetto approvato senza modifiche	Progetto approvato senza modifiche
Progetto approvato con modifiche	
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	Antonio Persico
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	Università degli Studi di Messina

Si allega al presente modulo il parere del Comitato Etico relativo ad ambedue i suddetti progetti.

Il progetto prevede fasi di sperimentazione su modelli animali?

si **no**

(Se SI specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	
Ente responsabile sperimentazione animale	
Data Decreto autorizzazione sperimentazione. Animale	
Numero autorizzazione sperimentazione animale	
Durata in mesi sperimentazione animale	
Tipo animali sperimentazione. animale	
Numero animali sperimentazione. Animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 - ente proponente

Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale

Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.

Allegata autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? NO

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE

Questo progetto mira a identificare biomarcatori di varia natura utili a personalizzare le terapie esistenti ed a sviluppare nuove terapie farmacologiche e riabilitative dotate di efficacia sul Disturbo di Spettro Autistico (DSA).

<p><i>Indicatore/i di risultato</i> <i>Standard di risultato</i></p>	<p>Indicatori generali di risultato:</p> <p>a) Definizione di una procedura medica, psicodiagnostica e di laboratorio che consenta di prescrivere "la terapia riabilitativa giusta al paziente giusto" in un numero consistente di soggetti autistici;</p> <p>b) Identificazione di nuove terapie farmacologiche/nutraceutiche e riabilitative personalizzate basate su una conoscenza dell'alterazione neurobiologica che è all'origine della malattia nel singolo paziente, mediante procedure basate sull'evidenza scientifica, in quanto fondate su biomarcatori oggettivamente misurabili, e di efficacia dimostrata mediante appositi studi randomizzati e controllati.</p> <p>Standard generali di risultato (risultati attesi):</p> <p>1) Identificazione di biomarcatori di varia natura utili a personalizzare le terapie esistenti;</p> <p>2) Sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative dotate di efficacia sul Disturbo di Spettro Autistico.</p>
--	--

OBIETTIVI SPECIFICI

1. Personalizzare la terapia farmacologica esistente e identificare nuove terapie farmacologiche e nutraceutiche, suddividendo i soggetti autistici in base al meccanismo sotteso al DSA, identificato mediante biomarcatori di varia natura (genetici, trascrittomici, proteomici, neurochimici, elettrofisiologici, di imaging cerebrale, ecc) e trattandoli in maniera mirata, se è disponibile un farmaco o un supplemento nutraceutico potenzialmente utile allo scopo.

<p><i>Indicatore/i di risultato</i></p>	<p>a) Numero di pazienti autistici reclutati e di familiari</p> <p>b) Numero di campioni di biomateriali (sangue, urine, saliva) raccolti</p> <p>c) Numero di analisi genetiche, biochimiche, immunologiche e neuroradiologiche effettuate</p> <p>d) Effettuazione di almeno uno studio randomizzato controllato relativo ad una nuova terapia farmacologica o nutraceutica efficace sui sintomi autistici.</p>
<p><i>Standard di risultato</i></p>	<p>1) <i>Prima fase: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico.</i> Verranno reclutate almeno 400 famiglie con uno o più bambini, adolescenti o adulti autistici nel corso di 4 anni.</p> <p>2) <i>Seconda fase: raccolta dei biomateriali ed analisi sperimentali.</i> Si effettuerà un prelievo di sangue e raccolta delle urine del mattino, mentre kit per la raccolta della saliva verranno utilizzati fino all'età di 24 mesi. Analisi genomiche verranno effettuate tramite array-CGH a tutti i pazienti. Su sottogruppi di pazienti definiti sulla base dei risultati ottenuti agli array-CGH e sulle caratteristiche cliniche, si effettueranno un sequenziamento mediante NGS (pannello di geni per autismo oppure exome-sequencing), un'analisi trascrittomica tramite RNAseq, RMN encefalo con trattografia e/o la metabolomica urinaria [7]. Anticorpi anticervello specifici per la patologia autistica verranno analizzati in tutti i pazienti autistici e nelle loro madri [8].</p> <p>3) <i>Terza fase: dalla caratterizzazione genetica alla terapia nutraceutica o farmacologica.</i> (a) Dapprima si identificherà la causa o importanti concause di natura genetica tramite analisi genomica (array-CGH, sequenza di pannelli di geni o exome sequencing tramite NGS); (b) Una volta identificata una variante genetica funzionalmente rilevante (causa o concausa di autismo), se ne definirà il ruolo funzionale in modo standardizzato facendo riferimento alla Kegg Pathway di appartenenza del prodotto proteico relativo; (c) Si verificherà se nell'intero campione raccolto vi siano altri soggetti autistici portatori di varianti geniche che coinvolgono lo stesso gene oppure geni codificanti proteine appartenenti alla stessa Kegg Pathway; (d) questi pazienti autistici verranno accorpati insieme, come se si trattasse di un'unica sindrome; se ne studieranno le caratteristiche cliniche (somiglianze e differenze) e si valuterà se esistono sostanze nutraceutiche o farmacologiche in grado di correggere le anomalie prodotte da queste varianti geniche a livello della Pathway di appartenenza; (e) qualora fosse così, si pianificherà e si effettuerà almeno uno studio randomizzato controllato intrasoggetto ("prima/dopo") in corso di terapia riabilitativa standardizzata, controllata e mantenuta costante, in modo da verificare quanto il farmaco agisca e quanto contribuisca a ridurre il numero di soggetti che non rispondono alle terapie riabilitative. E'</p>

		inoltre previsto lo studio di terapie antiossidanti e la correlazione del loro grado di efficacia con il livello pre- e post-trattamento di stress ossidativo.
2. Personalizzare la terapia riabilitativa precoce già esistente caratterizzando i profili dei bambini molto piccoli (età 2-4 anni) che rispondono o non rispondono a due diversi programmi di intervento, attualmente quelli più suffragati dall'evidenza scientifica, ossia l'Early Start Denver Model (ESDM) e l'Early Intensive Behavior Intervention (EIBI).		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	a) Numero di bambini presi in carico tramite metodo ESDM b) Numero di bambini presi in carico tramite metodo EIBI c) Numero e tipologia di biomarcatori di risposta a questi due diversi approcci riabilitativi.
	<i>Standard di risultato</i>	1) <i>Reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico</i> : Almeno 30 bambini in età prescolare con DSA (tra i 18-36 mesi di età) saranno reclutati dal Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" della A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina. 2) <i>Studio sequenziale per tipologia di trattamento (ESDM-EIBI)</i> : I pazienti saranno avviati ad un intervento naturalistico (ESDM, n=30 in 4 anni) e dopo 9 mesi di trattamento verranno suddivisi in "responders", "partial responders", "non-responders" sulla base della risposta clinica a questi primi 9 mesi di terapia. I "partial responders" e "non-responders" saranno poi avviati a 9 mesi di un intervento altamente strutturato (EIBI, n=20 in 4 anni). Le terapisti ESDM già attive presso il Programma Interdipartimentale sono certificate dalla trainer Costanza Colombi della Univ. del Michigan, con cui è attiva una convezione per collaborazione scientifica e clinica. Una riabilitatrice EIBI con acquisita formazione tramite master di II livello in Applied Behavioral Analysis opera già presso il Programma. 3) <i>Identificazione di biomarcatori predittori di risposta</i> : dopo 9 mesi di intervento si confronteranno i biomarcatori pre-trattamento che differenziano al massimo "responders", "partial responders" e "non-responders".
3. Sperimentare e validare forme innovative di riabilitazione che ancora non sono state studiate sufficientemente da potersi definire pienamente "basate su evidenze scientifiche" di efficacia. Fare uso, in maniera strutturata, di elementi caratterizzanti più terapie già in uso, combinate e personalizzate sulla base dei deficit presenti nel singolo individuo.		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	a) Numero di bambini e ragazzi autistici presi in carico ed inseriti nelle diverse tipologie di intervento elencate qui sotto (vedi punto 2) b) Numero di studi effettuati, ognuno riguardante una diversa tipologia di intervento.
	<i>Standard di risultato</i>	1) <i>Caratterizzazione psicodiagnostica, motoria e neurobiologica</i> : Previamente ad ogni protocollo sperimentale, si procederà a caratterizzare i bambini e ragazzi autistici tramite un pannello di prove specifiche di natura cognitiva, motoria e neurofisiologica che vada a testare la coerenza centrale e l'integrazione dei percetti, la cognitivtà sociale, l'empatia, la teoria della mente, l'imitazione, la motricità e altre funzioni rilevanti al funzionamento della mente autistica. 2) <i>Studio di efficacia di diverse forme di terapia riabilitativa</i> : A seguito di questo assessment, si procederà a testare l'efficacia di forme di terapia esistenti ancora non sufficientemente basate su forti evidenze scientifiche, nonché a delineare nuove forme di terapia riabilitativa capaci di coniugare nello stesso setting elementi di terapie mirate alla cognitivtà sociale (vedi ESDM), con elementi di altre terapie, quali, ad esempio, (a) interventi mirati a stimolare la relazione riducendo la fissità schematica (vedi Interventi assistiti con animali), (b) intervento mediante attività teatrale negli adolescenti finalizzato al potenziamento della cognitivtà sociale, (c) intervento mediante attività sportiva (ping-pong, corsa, nuoto, subacquea) effettuata con lo scopo di attivare regioni cerebrali utili anche a funzioni cognitive carenti nel singolo soggetto e di sostenere l'autostima in adolescenti autistici ad alto funzionamento, (d) terapie mirate alla stimolazione sensori-motoria (vedi Environmental enrichment therapy), (e) intervento mediante Comunicazione Aumentativa Alternativa (stimoli visivi vs segni) nei soggetti autistici non verbali. Tutto questo verrà strutturato secondo disegni sperimentali scientificamente rigorosi e considerando l'assetto funzionale del soggetto. Gruppi di pazienti trattati con singolo metodo classico e con lo stesso metodo "contaminato" da elementi provenienti da un altro metodo verranno analizzati in studi randomizzati controllati intrasoggetto ("prima/dopo") con cross-over e intersoggetto ("caso-controllo"). I campioni saranno relativamente piccoli (intorno ai 10 casi per gli studi intrasoggetto e a 10 coppie caso-controllo appaiate per severità del quadro autistico per gli studi intersoggetto), ma questa numerosità dovrebbe essere sufficiente ad evidenziare effetti di entità almeno moderata (dimensione dell'effetto = 0,3-0,8). La dimensione del campione potrà comunque essere modulata sulla base di analisi di potenza statistica che verranno effettuate per ogni singolo studio.

Milestone a 12, 24, 36, 48 mesi

Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri

Obiettivo specifico n.	Attività	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Obiettivo n.1. "Personalizzare terapie mediante biomarcatori"	Attività 1: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico																
	Attività 2: raccolta dei biomateriali ed analisi sperimentali																
	Attività 3: dalla caratterizzazione genetica alla terapia nutriceutica o farmacologica																
	Attività 4: Analisi statistiche																
Obiettivo n.2. "Personalizzare la terapia riabilitativa precoce"	Attività 1: reclutamento, presa in carico ed assessment psicodiagnostico																
	Attività 2: Studio sequenziale per tipologia di trattamento (ESDM-EIBI)																
	Attività 3: Identificazione di biomarcatori predittori di risposta																
	Attività 4: Analisi statistiche																
Obiettivo n.3. "Sperimentare e validare nuove forme di riabilitazione"	Attività 1: Caratterizzazione psicodiagnostica e neurobiologica																
	Attività 2: Studio di efficacia di forme di diverse forme di terapia riabilitativa																
	Attività 3: Analisi statistiche																

Risultati attesi:

- 1) Identificazione di nuove terapie nutriceutiche e farmacologiche per l'autismo e relativa indicazione personalizzate basata su specifici biomarcatori di varia natura;
- 2) Identificazione di biomarcatori utili per una diagnosi precoce e per la caratterizzazione patogenetica dei pazienti autistici.
- 3) Identificazione di biomarcatori in grado di distinguere i "responders" al trattamento naturalistico precoce dai "non responders", che invece rispondono meglio all'EIBI;
- 4) Validazione e personalizzazione di terapie riabilitative innovative, individualizzate sulla base di parametri psicometrici e di biomarcatori neurobiologici.

DATI ECONOMICI E FINANZIARI				
<i>importi in euro</i>				
Costo complessivo:	3.000.000	Durata prevista (anni)	4	
Finanziamento Ministero della salute	3.000.000	% Finanziamento ministeriale	100	
Eventuali altre fonti di finanziamento	0	% Altre fonti di finanziamento	0	
Finanziamento complessivo	3.000.000	% Finanziamento complessivo	100	
Piano economico complessivo				
<i>importi in euro</i>				
Voci economiche	Quantità	Unità di misura (UM) ⁽²⁾	Costo previsionale	% su Totale costo previsionale
1.a Spese di Coordinamento ^{(1) (3)}	0	0	0	0
1.b Personale di ricerca ⁽³⁾	vedi allegato	vedi allegato	€960.000	32%
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio) ⁽⁴⁾	vedi allegato	vedi allegato	€1.450.000	67%
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies) ⁽⁴⁾	vedi allegato	vedi allegato	€460.000	
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base) ⁽⁴⁾	vedi allegato	vedi allegato	€100.000	
5. Spese generali (Overheads) ⁽⁵⁾	vedi allegato	vedi allegato	€30.000	1%
Totale UM Cp ⁽²⁾				
Totale UM Pz ⁽²⁾				
Totale UM Nd ⁽²⁾				
Totale			3.000.000,00	100%
⁽¹⁾ Spese di Coordinamento riferite allo svolgimento delle procedure di evidenza pubblica ⁽²⁾ Unità di misura: GG= giornate; CP: a corpo; PZ: pezzi/unità definite; ND=non definita ⁽³⁾ % non superiore al 30% ⁽⁴⁾ % non inferiore al 70% ⁽⁵⁾ % non superiore al 5%				
Piano delle spese complessive per annualità				
<i>importi in euro</i>				
Anno	Finanziamento Ministero della salute	Altre fonti di finanziamento	Finanziamento totale	
2019	-	-	-	
2020	€ 1.520.500	-	€ 1.520.500	
2021	€ 807.500	-	€ 807.500	
2022	€ 422.500	-	€ 422.500	
2023	€ 249.500	-	€ 249.500	
2024	-	-	-	
2025	-	-	-	
Totale	3.000.000,00	0,00	3.000.000,00	
Totale %	100,00	0,00	100,00	
⁽¹⁾ Specificare in un prospetto allegato eventuale/i Ente/i cofinanziatore/i del progetto con l'indicazione delle relative quote di finanziamento				

Piano economico-finanziario complessivo per annualità				<i>importi in euro</i>
Anno	Personale	Apparecchiature ¹	Overhead	Totale
2019	-	-	-	-
2020	€ 248.000	€ 1.265.000 ²	€ 7.500	€ 1.520.500
2021	€ 285.000	€ 515.000	€ 7.500	€ 807.500
2022	€ 300.000	€ 115.000	€ 7.500	€ 422.500
2023	€ 127.000	€ 115.000	€ 7.500	€ 249.500
Totale	€ 960.000,00	€ 2.010.000,00	€ 30.000	€ 3.000.000,00

¹ Comprende anche spese per l'allestimento e gli arredi del laboratorio

² La tempistica di acquisizione delle apparecchiature dipenderà dalla durata dell'allestimento e impianto arredi di laboratorio, ma tutte le apparecchiature verranno acquisite nel corso dei primi due anni del progetto, lasciando per i successivi due anni solo una quota di spese per consumabili (vedi allegato).

Non pertinente al progetto.

Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse							
Ente	1a (Mesi/persona Expertise)	1b (Mesi/persona Expertise)	2	3	4	5	Totale Importo in euro
Totale importo in euro							

1.a Spese di Coordinamento

1.b Personale di ricerca a Contratto

2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio)

3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies)

4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base)

5. Spese generali (Overheads)



Il Rettore
Salvatore Cuzzocrea

Il Coordinatore Scientifico
Prof. Antonio Persico

Allegato al Piano Esecutivo del progetto "Disturbo di Spettro Autistico: ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative", Univ. degli Studi di Messina.

1) Personale

		I anno	II anno	III anno	IV anno		Totale
		2020	2021	2022	2023		
Psicologa	a	20.000	20.000	20.000	20.000		80.000
Psicologa	a	25.000	25.000	25.000	25.000		100.000
Project manager		13.000	15.000	15.000	15.000		58.000
Medico NPI		0	20.000	20.000	20.000		60.000
Medico NPI		0	10.000	20.000	20.000		50.000
TNPEE		15.000	15.000	20.000	0		50.000
TNPEE	b	25.000	25.000	25.000	0		75.000
Psicologa	b	20.000	20.000	20.000	0		60.000
Psicoped	b	20.000	20.000	20.000	0		60.000
Psicoped	b	20.000	20.000	20.000	0		60.000
Psicologa	b	20.000	20.000	20.000	0		60.000
Bioinformatico		28.000	28.000	28.000	0		84.000
Biologo		15.000	20.000	20.000	0		55.000
Tecnico EEG		12.000	12.000	12.000	12.000		48.000
Medico NPI EEG		15.000	15.000	15.000	15.000		60.000
Costo annuo		248.000	285.000	300.000	127.000		960.000
a - personale impegnato in attività psicodiagnostica							
b - personale impegnato in attività riabilitative							

2) Grandi apparecchi.

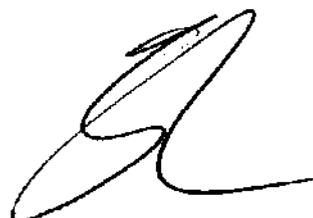
NB. Questo elenco potrebbe essere soggetto a modifiche.

Grandi apparecchiature	Q.tà	Preventivo di costo
Eye tracking	1	€50.000
tDCS	1	€5.000
Apparato per analisi del movimento	1	€80.000
EEG ad alta densità con 128 elettrodi	1	€100.000
NIRS	1	€60.000
Sequenziatore di I generazione (4 capillari)	1	€55.000
Sequenziatore di II generazione (pannelli)	1	€ 50.000
Sequenziatore di II generazione (esoma, trascrittomica)	1	€ 260.000

AA

Analizzatore acidi nucleici	1	€ 30.000
Array-CGH	1	€ 110.000
Real-Time	1	€ 65.000
Sistema HPLC	2	€120.000 (€60.000 ognuno)
Spettrometro di massa	1	€200.000

A questo computo vanno aggiunte una ulteriore grande apparecchiatura (probabile spettrometro di massa da definire) €200.000 circa, piccole apparecchiature per €200.000, consumabili e reagenti per €460.000, costi di allestimento di laboratorio e relativi arredi €200.000 e ICT (allestimento server) €100.000.





AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
 POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
 C.F.P. IVA 0305189083
COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia Telefono 090.2217347 - Fax 090/22173285
aoucomitatoetico@unime.it

(Estratto del verbale n. 7 seduta del 19 giugno 2017)

Oggetto: Richiesta Parere, Studio Sperimentale No Profit, spontaneo, multicentrico.

- **Prot. 22/17 del 04.04.2017.** Affidato al prof. Edoardo Spina e alla dott.ssa Maria Francesca Siracusano.
- **Titolo dello studio: “Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo”.**
- **Sperimentatore: Prof. Antonio Persico.**

In riferimento alla Richiesta di Parere Etico dello studio in oggetto, si trasmettono le decisioni del Comitato Etico Messina, riunitosi in data **19.06.2017**.

I Componenti del Comitato dichiarano che si asterranno dal pronunciarsi su quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

Il Comitato Etico, ha esaminato la richiesta in oggetto ed ha espresso:

PARERE FAVOREVOLE

Note/Richieste: Il CE, valutata la documentazione richiesta, **approva lo studio all'unanimità.**

Si rammenta che per l'attivazione della sperimentazione è necessario attendere:

- 1) Contrattazione e stipula della convenzione (ove previsto);
- 2) **La Delibera di Autorizzazione, da parte dell'ufficio preposto, presso l'Azienda di riferimento nella quale si svolge la sperimentazione.** Successivamente, si richiede notifica relativa all'avvio della sperimentazione, al Comitato Etico, e di seguito una relazione annuale.

Si allega alla presente, foglio firma Componenti Comitato Etico Messina.

Il Segretario verbalizzante
 (Dott.ssa Antonietta Lupu)

Il Presidente
 (Prof. Edoardo Spina)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO " G. MARTINO "
COMITATO ETICO DI MESSINA
CF 0305189083

Strutture afferenti:

ASP ME; AO Papardo.

(Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013, pubblicato sulla G.U. n. 96 del 24 aprile 2013, secondo quanto disposto dall'art. 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189.

D.A. n. 1360 del 16 luglio 2013, Assessorato della Salute, Regione Siciliana, pubblicato sulla GURS n° 37 del 09/08/2013, art. 2).

SEDUTA DEL 19 Giugno 2017

COMPONENTI OBBLIGATORI			
1	Prof. Edoardo Spina	Farmacologo AOU Policlinico	<i>E. Spina</i>
2	Prof. Francesco Ferraiù	Clinico ASP ME	ASSENTE
3	Prof. Antonino Saitta	Clinico AOU Policlinico	<i>A. Saitta</i>
4	Dott. Giuseppe Franciò	Clinico AO Papardo	<i>G. Franciò</i>
5	Dott. Pietro Spadaro	Clinico ASP ME	<i>P. Spadaro</i>
6	Dott. Salvatore Bruno	Clinico ASP ME	<i>S. Bruno</i>
7	Dott. Aurelio Lembo	Medico di Medicina Generale Territoriale ASP ME	<i>A. Lembo</i>
8	Dott.ssa Caterina Cacace	Pediatra ASP ME	<i>C. Cacace</i>
9	Dott.ssa Maria Francesca Siracusano	Pediatra ASP ME	<i>M.F. Siracusano</i>
10	Dott. Giuseppe Trimarchi	Biostatistico UNIME	<i>G. Trimarchi</i>
11	Prof.ssa Stefania Mondello	Biostatistico UNIME	<i>Stefania Mondello</i>
12	Prof. Michele Navarra	Farmacologo UNIME	ASSENTE
13	Dott.ssa Carmela Sgroi	Farmacista SSN - ASP ME	<i>C. Sgroi</i>
14	Avv. Antonio Comunale	Esperto in materie giuridiche e assic. AO Papardo	ASSENTE

15	Avv. Ferdinando Amata	Esperto in materie giuridiche e assic.	
16	Prof. Giuseppe Gembillo	Esperto in Bioetica	
17	Dott. Antonio Artemisia	Esperto in Bioetica	
18	Dott. Giuseppe Pracanica	Rappresentante del volontariato	
19	Dott.ssa Alessandra Romeo	Esperto in dispositivi medici AO Papardo	

COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA (STRUTTURA)			
20	Dott. Mario Paino	Direttore Sanitario AOU Policlinico G. Martino	ASSENTE
21	Dott.ssa Paolina Reitano	Direttore Sanitario AO Papardo	ASSENTE
22	Dott. Domenico Sindoni	Direttore Sanitario ASP ME	ASSENTE

RAPPRESENTANTI AREA PROFESSIONI SANITARIE INTERESSATI ALLA SPERIMENTAZIONE			
23	Dott. Carmelo Spina	ASP Messina	
	Dott.ssa Domenica Centorrino	ASP Messina	
24	Dott. Agatino Bonarrigo	AOU Policlinico	
	Dott. Salvatore Morgante	AOU Policlinico	
25	Dott.ssa Grazia Mondello	AO Papardo	
	Dott. Luigi Di Stefano	AO Papardo	
	Dott. Paolo Quartaronello	AO Papardo	

COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA QUALIFICA			
Esperti in relazione a nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche.			
26	Ing. Alessandro Caltagirone	Ingegnere Clinico AOU Policlinico	
27	Prof. Herbert Marini	Esperto in nutrizione AOU Policlinico	
28	Dott. Gaetano Satullo	Esperto in Emodinamica AO Papardo	
	Prof. Carmelo Rodolico	Esperto Neurologo AOU Policlinico	
	Prof. Giovanni Squadrito	Esperto Medicina Interna AOU Policlinico	ASSENTE

	Prof. Giuseppe Currò	Esperto Chirurgia Generale AOU Policlinico	ASSESTE
	Dott. Giovanni Egitto	Esperto in Igiene - Epidemiologia AOU Policlinico	Giovanni Egitto
	Dott. Placido Romeo	Esperto Radiodiagnostica ASP Messina	=
29	Prof. Carmelo Damiano Salpietro	Esperto in Genetica AOU Policlinico	=

DETERMINAZIONE QUORUM PER VALIDITÀ SEDUTA
(art.20 Regolamento Comitato Etico)

Componenti OBBLIGATORI PER LA SEDUTA Per tipologia di studi e delle strutture coinvolte	n.	28
Componenti OBBLIGATORI presenti	n.	21
Componenti NON OBBLIGATORI presenti	n.	=

SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA

Dott.ssa Antonietta Lupo	Segretario Verbalizzante	Antonietta Lupo

29 MAR. 2017

22/17 del dipartimento
Comitato Etico



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" - MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

ALLEGATO A

A.O.U. Policlinico 'G. Martino' ME
- Nuovo Registro Ufficiale -

Prot. N. 0006704 - 29/03/2017
TIPO : E - UO: CE

Al Commissario Straordinario
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Gazzi - Messina

**RICHIESTA DI PARERE ETICO PER L'ESECUZIONE DI UNO STUDIO
SPERIMENTALE**

Il sottoscritto Prof. Antonio Persico

con la qualifica di Professore di I fascia in Neuropsichiatria Infantile e Dirigente medico

Unità Operativa: Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" dell'AOU Policlinico G. Martino

richiede che il Comitato Etico Interaziendale della provincia di Messina esprima parere per l'esecuzione del protocollo sperimentale dal titolo:

Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo

si allega la seguente documentazione:

- Lettera di dichiarazione dello sperimentatore locale (ALLEGATO B) e lettera di dichiarazione del direttore dell'unità operativa (ALLEGATO C)
- Protocollo dello studio
- Sinossi del protocollo (in Italiano)
- Testo del Foglio Informativo per il paziente (in italiano)
- Modulo per il Consenso Informato



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
**COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

- Dichiarazione di Studio No Profit (ALLEGATO H) per studi non sponsorizzati
- Scheda analisi costi (per studi no profit)
- Elenco dei centri partecipanti con l'indicazione del Centro Coordinatore
- CV dello sperimentatore

Data

28/3/2017

Firma leggibile

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

Al Commissario Straordinario
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Gazzi – Messina

ALLEGATO B

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE LOCALE

Il sottoscritto Prof. Antonio Persico

ricercatore responsabile dell'esecuzione del protocollo di studio dal titolo:

Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo

dichiara che nel presente studio sarà coadiuvato da:

Dott. Marco Lamberti	con qualificaStudy Coordinator.....
Dott.ssa Antonella Gagliano	con qualificaSub-Investigator.....
Prof. Sebastiano Gangemi	con qualifica Sub-Investigator.....
Prof.ssa Daniela Caccamo	con qualificaSub-Investigator.....

- che per il presente studio si impegna a seguire le norme internazionali di "Buona Pratica Clinica"
- che si impegna a conservare debitamente tutti i documenti connessi al protocollo sperimentale, secondo quanto previsto dalle vigenti disposizioni di legge;
- che per il presente studio non è previsto un premio - compenso - rimborso spese;
- che per il presente studio esclude ogni tipo di interesse riguardante la propria persona ed i propri familiari.

Data

28/3/2017

Firma leggibile


Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA
Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

Al Commissario Straordinario
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Gazzi – Messina

ALLEGATO C

DICHIARAZIONE DEL RESPONSABILE DELL'UNITÀ OPERATIVA

In relazione alla richiesta di Parere Etico presentata al Comitato Etico Interaziendale della provincia di Messina riguardante l'esecuzione del protocollo di studio dal titolo:

Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo

il sottoscrittoProf. Antonio Persico.....

responsabile del Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90" dell'AOU Policlinico G. Martino dell'Unità Operativa,

garantisce, con la presente, la disponibilità del materiale e delle strutture per l'esecuzione del suddetto protocollo sperimentale, integralmente approvato in ogni parte del suo programma.

Data

28/3/2017

Firma leggibile

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

ALLEGATO H

DOMANDA PER L'AUTORIZZAZIONE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA NO-PROFIT

(Secondo D.M. 17/12/2004)

Il sottoscritto..... Prof. Antonio Persico.....

Sede della Sperimentazione.....Programma Interdipartimentale Autismo 0-90.....

tel.:..... 0902213413 fax: 0902930414

▪ **Chiede l'Autorizzazione alla Sperimentazione clinica No-Profit:**

Titolo: Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo

Codice EudraCT (solo per gli studi sperimentali):

Farmaco/Prodotto in studio:

Informazione sulla tipologia di sperimentazione (allegato 1 D.M. 17/12/2004)

- 1. Sperimentazioni finalizzate non a interesse privato o a fini di lucro ma per interesse pubblico
- 2. Sperimentazioni connotabili come rilevanti per il miglioramento della pratica clinica e , come tali, parte integrante dell'assistenza sanitaria
- 3. Sperimentazioni finalizzate non al medicinale in quanto tale o a suo sviluppo ma alle strategie terapeutiche (esempio):



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

- definire il migliore regime terapeutico (rischio/beneficio) di farmaci approvati;
 - miglioramento dell'uso terapeutico dei farmaci (esempio stabilendo migliori protocolli terapeutici, individuando associazioni o usi sequenziali di farmaci o di farmaci più altri interventi-chirurgia, radioterapia più efficaci)
- 4. Sperimentazioni rilevanti per la salute pubblica con obiettivi:
- di evidente beneficio per i pazienti e/o per il rapporto costo/efficacia del sistema sanitario
 - in grado di offrire opportunità aggiuntive alle prospettive terapeutiche e di salute ai pazienti
 - in grado di ottimizzare la qualità delle prestazioni assistenziali
- 5. Sperimentazioni in cui l'obiettivo di reale miglioramento della pratica clinica sia garantito da:
- la rilevanza del protocollo
 - la particolarità della patologia del trattamento
- **Dichiara** che la Sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta secondo il Protocollo allegato.
 - di non detenere, a mia conoscenza, interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica
 - che per lo svolgimento della mia attività non riceverò alcun compenso e che il tipo di ricerca *non comporta/comporta* aggravio di costi per il Servizio Sanitario Nazionale
 - che i risultati scientifici della ricerca resteranno a disposizione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino"
 - che la Ditta/Azienda farmaceutica fornirà gratuitamente il farmaco o dispositivo..... per la sperimentazione in oggetto;
 - che la stessa Ditta/Azienda farmaceutica *non sostiene/sostiene* i costi della ricerca (nel caso invece ci sia un contributo dell'Azienda, dichiarare la tipologia, l'entità ed il beneficiario:



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

(.....
.....);

- che la stessa Ditta/Azienda farmaceutica non ha interessi nei confronti della ricerca, compresa la proprietà dei dati;
- che la sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria, e non finalizzata a scopi commerciali relativi ai medicinali sperimentati.
- **Accetta** di condurre la Sperimentazione clinica in conformità alle G.C.P. ed ai Regolamenti vigenti.
- **Evidenzia**, inoltre, per garantire una corretta verifica delle condizioni previste dall'articolo del DM 17/12/2004,(Allegato 1 punto C) barrando le sotto elencate dichiarazioni di interesse, che:

	<i>Proposta di sperimentazione di cui all'art.1 (D.M. 17/12/2004) finalizzata al miglioramento della pratica clinica</i>	<i>Proposta di sperimentazione art.6 (D.M. 17/12/2004) non finalizzata al miglioramento della pratica clinica ma rientrante nelle sperimentazioni no-profit</i>
A) Il promotore della sperimentazione è un istituzione pubblica o ad essa equiparata o, nel caso di associazione o gruppi cooperativi privati, è chiaramente esplicitato nello statuto della struttura stessa la natura non a fini di lucro?	SI	SI
B) E' previsto che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, alla sua esecuzione, ai suoi risultati appartengano alla struttura di cui	SI	SI



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

alla lettera a) che funge da promotore?		
C) e' previsto che i risultati della sperimentazione siano pubblicati per decisione autonoma del promotore di cui alla lettera a)?	SI	SI
D) Il promotore della sperimentazione è il proprietario del brevetto del farmaco della sperimentazione o il titolare della autorizzazione all'emissione in commercio?	NO	NO
E) La sperimentazione è finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro?	NO	NO
F) La Sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato Etico competente come sperimentazione rilevante e come tale parte integrante dell'assistenza Sanitaria?	SI	NO
Se SI, specificare schematicamente le caratteristiche che connotano la sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica		
G) Per le sperimentazioni di cui ai punti precedenti è previsto l'utilizzo di fondi, attrezzature		



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o comunque da terzi?	SI - NO	SI - NO
Se viene barrato SI, sono indicati i servizi forniti e da chi?		
H) Il promotore della sperimentazione dichiara che eventuali supporti provenienti da privati, sono forniti senza preconstituire alcun diritto di proprietà dei dati o di veto alla pubblicazione degli stessi da parte del fornitore di detti supporti?	SI	SI
I) Lo sperimentatore/promotore ha presentato il modulo di assenza di conflitto di interessi con le Aziende farmaceutiche responsabili dello sviluppo dei farmaci in studio?	SI	SI
L) La sperimentazione segue almeno tutti i tredici principi delle norme di buona pratica clinica di cui al paragrafo 2 dell'allegato 1 al D.M. 15/07/1997 ?	SI	SI



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

- *Si richiede secondo l'art.2 del D.M. del 17/12/2004 l'esenzione al versamento della tariffa del Comitato Etico per la Sperimentazione in oggetto.*

Il Primario/Direttore

(firma)

Lo Sperimentatore richiedente

(firma)

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

ANALISI ECONOMICA DEI COSTI CORRELATI AGLI STUDI NO-PROFIT

- Titolo dello Studio (Sperimentazione) *Progetto multicentrico per lo studio della patogenesi del Disturbo di Spettro Autistico e dei Disturbi del Neurosviluppo*
- Nr. Protocollo
- Sperimentatore principale *Prof. Antonio Persico*
- UOC/UOSD *Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90"*

Medicinali Sperimentali e non Sperimentali previsti dal protocollo

A - Medicinali sperimentali

Medicinale Sperimentale	Copertura oneri finanziari (codice)

A = fornito direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica, Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.);

B = acquistato con fondi del Promotore (specificare i fondi utilizzati) _____

C = acquistato dall'AOU per un costo complessivo di Euro _____

B - Medicinali non oggetto di sperimentazione ma previsti dal protocollo.

Medicinale Sperimentale	Copertura oneri finanziari (codice)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

A = fornito direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica, Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.);

B = acquistato con fondi del Promotore (specificare i fondi utilizzati) _____

C = acquistato dall'AOU per un costo complessivo di Euro _____

Prestazioni/Esami strumentali/Esami di laboratorio previsti dal protocollo

La sperimentazione prevede prestazioni/esami strumentali/esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica per i pazienti arruolati nello studio in oggetto?

Sì NO

Se la sperimentazione prevede prestazioni/esami strumentali/esami di laboratorio aggiuntivi, riportare le prestazioni (comprese le visite) **che non fanno parte** di un normale follow-up o comunque di una normale pratica clinica per la patologia in studio, ma sono eseguite (sia come tipologia della prestazione o come sua frequenza) ai fini specifici dello studio. Per ogni prestazione elencata, specificare in quale categoria rientra la copertura del costo.

(Tabella A)

Esame	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale

(Tabella B)

Materiale sanitario	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

(Tabella C)

Varie	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale

Totale costi per Prestazioni/Esami strumentali/Esami di laboratorio previsti dal protocollo (Tabelle A+B+C), pari ad Euro _____.

Totale tabella	Copertura oneri finanziari (codice)
A	
B	
C	

A = la copertura finanziaria proviene direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica o Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.)

per un costo complessivo di Euro _____

B = la copertura finanziaria è fornita dal Promotore (specificare i fondi utilizzati)

per un costo complessivo di Euro _____

C = i costi sono a carico dell'AOU – UOC/UOSD di _____

per un importo complessivo di Euro _____

Copertura assicurativa

(Per gli studi sperimentali)

Il D.M. 14/07/2009, "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali", stabilisce i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Lo



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO INTERAZIENDALE DELLA
PROVINCIA DI MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia telefono/Fax 090/2213285

aoucomitatoetico@unime.it

stesso Decreto prevede, inoltre, che anche gli studi **no-profit** di natura interventistica abbiano una copertura assicurativa conforme ai requisiti posti dallo stesso provvedimento (art. 3).

Assicurazione (Si/No)	Copertura oneri finanziari (codice)

- A =** la copertura assicurativa proviene direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica o Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.)
- B =** la copertura assicurativa è fornita dal Promotore (specificare i fondi utilizzati)
- C =** i costi sono a carico del fondo per le sperimentazioni No-Profit, istituito con DDG n° 1081 del 10/11/2011.

Il Direttore dell'UOC PROGR. INTERDIP. "AUTISMO0-90" Prof. ANTONIO PERSICO garantisce sotto la propria responsabilità la non pericolosità della ricerca per i pazienti; la competenza e l'adeguatezza del personale; l'idoneità della struttura, dei locali e delle attrezzature disponibili.

Il Direttore UOC

Antonio Persico

Lo Sperimentatore

Antonio Persico

Il Direttore del Dipartimento

Materno - Infantile

Direttore:

Prof. Filippo De Luca

Timbro e data

Nota: La presente scheda dovrà essere inviata, a cura dello Sperimentatore, al Coordinamento Attività tra i Soggetti promotori ed il C.E. Dipartimento Amministrativo.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F.P. IVA 0305189083

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia Telefono 090.2217347 - Fax 090/22173285
aoucomitatoetico@unime.it

(Estratto del verbale n. 4 seduta del 23 Aprile 2018)

Oggetto: Richiesta Parere Studio Sperimentale, Spontaneo, No Profit.

- **Prot. 15/18 del 05.03.2018. Affidato alla dott.ssa Maria Francesca Siracusano e al prof. Herbert Marini.**
- **Titolo dello studio:** “Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell’efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso vitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico”.
- **Sperimentatore: Prof. Antonio Persico.**

In riferimento alla Richiesta di Parere Etico dello studio in oggetto, si trasmettono le decisioni del Comitato Etico Messina, riunitosi in data **23.04.2018**.

I Componenti del Comitato dichiarano che si asterranno dal pronunciarsi su quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

Il Comitato Etico, ha esaminato la richiesta in oggetto ed ha espresso:

PARERE FAVOREVOLE CON RISERVA

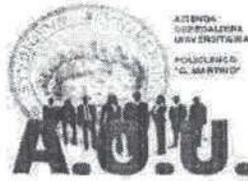
Note/Richieste: Il Comitato, sentito il delegato, valutata la documentazione pervenuta, richiede la modifica del FI/CI con indicazione più dettagliata dei possibili effetti collaterali relativi all’assunzione dell’integratore. Pertanto il CE **approva lo studio con riserva, in attesa inoltre, della copertura assicurativa. La riserva si intende automaticamente sciolta all’avvenuta acquisizione della documentazione richiesta.**

- Eventuali integrazioni alla documentazione dovranno essere inviate all’indirizzo email: aoucomitatoetico@unime.it.

Si allega alla presente, foglio firma Componenti Comitato Etico Messina.

Il Segretario verbalizzante
(Dott.ssa Antonietta Lupo)

Il Presidente
(Prof. Edoardo Spina)
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
MESSINA
COMITATO ETICO
IL PRESIDENTE
(Prof. Edoardo Spina)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO " G. MARTINO "
COMITATO ETICO DI MESSINA
CF 0305189083

Strutture afferenti:

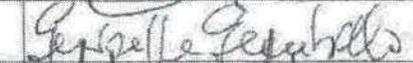
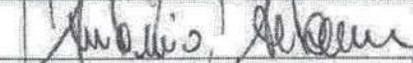
ASP ME; AO Papardo.

(Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013, pubblicato sulla G.U. n. 96 del 24 aprile 2013, secondo quanto disposto dall'art. 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189.

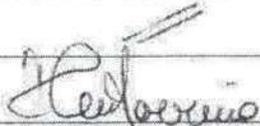
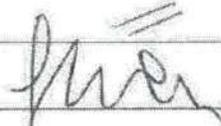
D.A. n. 1360 del 16 luglio 2013, Assessorato della Salute, Regione Siciliana, pubblicato sulla GURS n° 37 del 09/08/2013, art. 2).

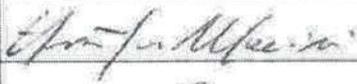
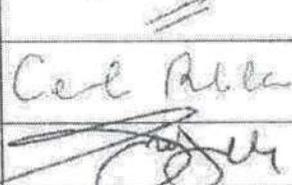
SEDUTA DEL 23 Aprile 2018

COMPONENTI OBBLIGATORI			
1	Prof. Edoardo Spina	Farmacologo AOU Policlinico	<i>E. Spina</i>
2	Prof. Francesco Ferraiù	Clinico ASP ME	<i>F. Ferraiù</i>
3	Prof. Antonino Saitta	Clinico AOU Policlinico	<i>A. Saitta</i>
4	Dott. Giuseppe Franciò	Clinico AO Papardo	ASSENTE
5	Dott. Pietro Spadaro	Clinico ASP ME	ASSENTE
6	Dott. Salvatore Bruno	Clinico ASP ME	<i>S. Bruno</i>
7	Dott. Aurelio Lembo	Medico di Medicina Generale Territoriale ASP ME	<i>A. Lembo</i>
8	Dott.ssa Caterina Cacace	Pediatra ASP ME	<i>C. Cacace</i>
9	Dott.ssa Maria Francesca Siracusano	Pediatra ASP ME	<i>M.F. Siracusano</i>
10	Dott. Giuseppe Trimarchi	Biostatistico UNIME	<i>G. Trimarchi</i>
11	Prof.ssa Stefania Mondello	Biostatistico UNIME	<i>S. Mondello</i>
12	Prof. Michele Navarra	Farmacologo UNIME	<i>M. Navarra</i>
13	Dott.ssa Carmela Sgroi	Farmacista SSN - ASP ME	<i>C. Sgroi</i>
14	Avv. Antonio Comunale	Esperto in materie giuridiche e assic. AO Papardo	ASSENTE

15	Avv. Ferdinando Amata	Esperto in materie giuridiche e assic.	
16	Prof. Giuseppe Gembillo	Esperto in Bioetica	
17	Dott. Antonio Artemisia	Esperto in Bioetica	
18	Dott. Giuseppe Pracanica	Rappresentante del volontariato	
19	Dott.ssa Alessandra Romeo	Esperto in dispositivi medici AO Papardo	

COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA (STRUTTURA)			
20	Dott. ssa Paolina Reitano	Direttore Sanitario AOU Policlinico G. Martino	ASSENTE
21	Dott. Paolo Cardia	Direttore Sanitario AO Papardo	ASSENTE
22	Dott. Domenico Sindoni	Direttore Sanitario ASP ME	ASSENTE

RAPPRESENTANTI AREA PROFESSIONI SANITARIE INTERESSATI ALLA SPERIMENTAZIONE			
23	Dott. Carmelo Spina	ASP Messina	
	Dott.ssa Domenica Centorrino	ASP Messina	
24	Dott. Agatino Bonarrigo	AOU Policlinico	
	Dott. Salvatore Morgante	AOU Policlinico	
25	Dott.ssa Grazia Mondello	AO Papardo	
	Dott. Luigi Di Stefano	AO Papardo	
	Dott. Paolo Quartaronello	AO Papardo	

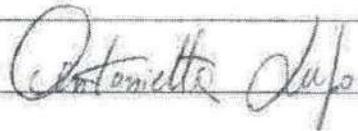
COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA QUALIFICA			
Esperti in relazione a nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche			
26	Ing. Alessandro Caltagirone	Ingegnere Clinico AOU Policlinico	
27	Prof. Herbert Marini	Esperto in nutrizione AOU Policlinico	
28	Dott. Gaetano Satullo	Esperto in Emodinamica AO Papardo	
	Prof. Carmelo Rodolico	Esperto Neurologo AOU Policlinico	
	Prof. Giovanni Squadrito	Esperto Medicina Interna AOU Policlinico	

	Prof. Giuseppe Curro	Esperto Chirurgia Generale AOU Policlinico	ASSENTE
	Dott. Giovanni Egitto	Esperto in Igiene - Epidemiologia AOU Policlinico	§ Egitto
	Dott. Placido Romeo	Esperto Radiodiagnostica ASP Messina	//
29	Prof. Carmelo Damiano Salpietro	Esperto in Genetica AOU Policlinico	ASSENTE

DETERMINAZIONE QUORUM PER VALIDITÀ SEDUTA
(art.20 Regolamento Comitato Etico)

Componenti OBBLIGATORI PER LA SEDUTA Per tipologia di studi e delle strutture coinvolte	n. 31
Componenti OBBLIGATORI presenti	n. 23
Componenti NON OBBLIGATORI presenti	n. //

SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA

Dott.ssa Antonietta Lupo	Segretario Verbalizzante	

15/18 dec 05/02/18



A.O.U. Policlinico 'G. Martino' ME
- Nuovo Registro Ufficiale -
Prot. N. 0003702 - 28/02/2018
TIPO : E - UO: CE

28 FEB. 2018

**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" - MESSINA**
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO MESSINA
Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

ALLEGATO A

Al Commissario Straordinario
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Gazzi - Messina

RICHIESTA DI PARERE ETICO PER L'ESECUZIONE DI UNO STUDIO SPERIMENTALE

Il sottoscritto.....Prof. Antonio Persico.....

con la qualifica diProfessore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile.....

Unità Operativa:.....Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90".....

richiede che il Comitato Etico di Messina esprima parere per l'esecuzione del protocollo sperimentale dal titolo:

Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.

Si allega la seguente documentazione:

- Lettera di dichiarazione dello sperimentatore locale (ALLEGATO B) e lettera di dichiarazione del direttore dell'unità operativa (ALLEGATO C)
- Protocollo dello studio
- Sinossi del protocollo (in Italiano)
- Testo del Foglio Informativo per il paziente (in italiano)
- Modulo per il Consenso Informato



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO MESSINA
Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

- Testo della lettera da inviare al Medico Curante
- Per gli studi non sponsorizzati (NO PROFIT) occorre allegare dichiarazione di copertura assicurativa aziendale da parte della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliera "G. Martino" – (ALLEGATO F)
- Dichiarazione di Studio No Profit (ALLEGATO H) per studi non sponsorizzati
- Scheda analisi costi (per studi no profit)
 - Polizza Assicurativa (in versione integrale) e certificato assicurativo
- Modulistica per la raccolta dati (CRF)
- Copia delle schede e degli altri eventuali questionari che il volontario paziente o sano debba compilare e/o sottoscrivere
 - Investigator's Brochure (ultima versione) (per ricerche di fase II, III, di bioequivalenza o di biodisponibilità) o Scheda tecnica (per ricerche di fase IV)
 - Bozza di convenzione economica secondo standard CE AOU "G. Martino" (ALLEGATO E)
 - Prospetto analitico delle spese che le Aziende dovranno sostenere per esami e procedure incluse nel protocollo e che non rientrano nella gestione routinaria del paziente
 - CV dello sperimentatore

Data

28/2/2018

Firma leggibile

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

Al Commissario Straordinario
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Gazzi – Messina

ALLEGATO B

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE LOCALE

Il sottoscrittoProf. Antonio Persico.....

ricercatore responsabile dell'esecuzione del protocollo di studio dal titolo:

Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.

dichiara che nel presente studio sarà coadiuvato da:

.....Dott. Marco Lamberti..... con qualificaSub-investigatore.....

.....Dott.ssa Marilena Briguglio..... con qualificaSub-investigatore.....

.....Dott.ssa Laura Turriziani..... con qualificaRater.....

.....Dott.ssa Arianna Ricciardello..... con qualificaRater.....

- che per il presente studio si impegna a seguire le norme internazionali di "Buona Pratica Clinica"
- che si impegna a conservare debitamente tutti i documenti connessi al protocollo sperimentale, secondo quanto previsto dalle vigenti disposizioni di legge;
- che per il presente studio è previsto un premio - compenso - rimborso spese (sottolineare la voce che interessa) di Euro (.....) per ciascun paziente studiato;
- che per il presente studio esclude ogni tipo di interesse riguardante la propria persona ed i propri familiari.

Data

28/02/2018

Firma leggibile
Prof. Antonio Persico

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

ALLEGATO C

DICHIARAZIONE DEL RESPONSABILE DELL'UNITÀ OPERATIVA

In relazione alla richiesta di Parere Etico presentata al Comitato Etico di Messina riguardante l'esecuzione del protocollo di studio dal titolo:

Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.

il sottoscrittoProf. Antonio Persico.....

Responsabile del Programma Interdipartimentale Autismo 0-90

garantisce, con la presente, la disponibilità del materiale e delle strutture per l'esecuzione del suddetto protocollo sperimentale, integralmente approvato in ogni parte del suo programma.

Data

28/02/2018

Firma leggibile

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

ALLEGATO H

DOMANDA PER L'AUTORIZZAZIONE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA NO-PROFIT

(Secondo D.M. 17/12/2004)

Il sottoscritto Prof....Antonio Persico.....

Sede della Sperimentazione...Programma Interdipartimentale Autismo 0-90 – Pad NI Piano 0.....

tel./fax:.....0902217121 - 0902212906.....

▪ **Chiede l'Autorizzazione alla Sperimentazione clinica No-Profit:**

Titolo: Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.

Codice EudraCT (solo per gli studi sperimentali):

Farmaco/Prodotto in studio: *Q10 Ubiquinolo in associazione a complesso polivitaminico B e vitamina E.*

Informazione sulla tipologia di sperimentazione (allegato 1 D.M. 17/12/2004)

- 1. Sperimentazioni finalizzate non a interesse privato o a fini di lucro ma per interesse pubblico
- 2. Sperimentazioni connotabili come rilevanti per il miglioramento della pratica clinica e, come tali, parte integrante dell'assistenza sanitaria
- 3. Sperimentazioni finalizzate non al medicinale in quanto tale o a suo sviluppo ma alle strategie



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

terapeutiche (esempio):

- definire il migliore regime terapeutico (rischio/beneficio) di farmaci approvati;
 - miglioramento dell'uso terapeutico dei farmaci (esempio stabilendo migliori protocolli terapeutici, individuando associazioni o usi sequenziali di farmaci o di farmaci più altri interventi-chirurgia, radioterapia più efficaci)
- 4. Sperimentazioni rilevanti per la salute pubblica con obiettivi:
- di evidente beneficio per i pazienti e/o per il rapporto costo/efficacia del sistema sanitario
 - in grado di offrire opportunità aggiuntive alle prospettive terapeutiche e di salute ai pazienti
 - in grado di ottimizzare la qualità delle prestazioni assistenziali
- 5. Sperimentazioni in cui l'obiettivo di reale miglioramento della pratica clinica sia garantito da:
- la rilevanza del protocollo
 - la particolarità della patologia del trattamento
- **Dichiara** che la Sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta secondo il Protocollo allegato.
 - di non detenere, a mia conoscenza, interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica
 - che per lo svolgimento della mia attività non riceverò alcun compenso e che il tipo di ricerca *non comporta* aggravio di costi per il Servizio Sanitario Nazionale
 - che i risultati scientifici della ricerca resteranno a disposizione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino"
 - che la Ditta/Azienda farmaceutica /////////////// fornirà gratuitamente il farmaco o dispositivo /////////////// per la sperimentazione in oggetto; N/A
 - che la stessa Ditta/Azienda farmaceutica *non sostiene/sostiene* i costi della ricerca (nel caso invece ci sia un contributo dell'Azienda, dichiarare la tipologia, l'entità ed il beneficiario (//////)); N/A



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

acoucomitatoetico@unime.it

- che la stessa Ditta/Azienda farmaceutica non ha interessi nei confronti della ricerca, compresa la proprietà dei dati; N/A
- che la sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria, e non finalizzata a scopi commerciali relativi ai medicinali sperimentati.
- **Accetta** di condurre la Sperimentazione clinica in conformità alle G.C.P. ed ai Regolamenti vigenti.
- **Evidenzia**, inoltre, per garantire una corretta verifica delle condizioni previste dall'articolo del DM 17/12/2004, (Allegato 1 punto C) barrando le sotto elencate dichiarazioni di interesse, che:

	<i>Proposta di sperimentazione di cui all'art.1 (D.M. 17/12/2004) finalizzata al miglioramento della pratica clinica</i>	<i>Proposta di sperimentazione art.6 (D.M. 17/12/2004) non finalizzata al miglioramento della pratica clinica ma rientrante nelle sperimentazioni no-profit</i>
A) Il promotore della sperimentazione è un istituzione pubblica o ad essa equiparata o, nel caso di associazione o gruppi cooperativi privati, è chiaramente esplicitato nello statuto della struttura stessa la natura non a fini di lucro?	SI	
B) E' previsto che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, alla sua esecuzione, ai suoi risultati appartengano alla struttura di cui alla lettera a) che funge da promotore?	SI	
C) e' previsto che i risultati della		



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

sperimentazione siano pubblicati per decisione autonoma del promotore di cui alla lettera a)?	SI	
D) Il promotore della sperimentazione è il proprietario del brevetto del farmaco della sperimentazione o il titolare della autorizzazione all'emissione in commercio?	NO	
E) La sperimentazione è finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro?	NO	
F) La Sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato Etico competente come sperimentazione rilevante e come tale parte integrante dell'assistenza Sanitaria?	SI	
Se SI, specificare schematicamente le caratteristiche che connotano la sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica	Non esistono farmaci attualmente in grado di migliorare i sintomi specifici del Disturbo di Spettro Autistico, bensì solo le comorbidità. Si propone una terapia potenzialmente in grado di avere effetti benefici sui deficit della socialità e della comunicazione, come pure sulle anomalie comportamentali tipiche del Disturbo di Spettro Autistico.	
G) Per le sperimentazioni di cui ai punti precedenti è previsto l'utilizzo di fondi, attrezzature farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o comunque da terzi?	SI	



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" - MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono: 090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

Se viene barrato SI, sono indicati i servizi forniti e da chi?	La sostanza attiva (Q10 + Vit B + Vit E) e placebo (Vit B + Vit E) verranno acquistati dalla Farmacia Crimi, come ente terzo fornitore.	
H) Il promotore della sperimentazione dichiara che eventuali supporti provenienti da privati, sono forniti senza preconstituire alcun diritto di proprietà dei dati o di veto alla pubblicazione degli stessi da parte del fornitore di detti supporti?	SI	
I) Lo sperimentatore/promotore ha presentato il modulo di assenza di conflitto di interessi con le Aziende farmaceutiche responsabili dello sviluppo dei farmaci in studio?	NON APPLICABILE	
L) La sperimentazione segue almeno tutti i tredici principi delle norme di buona pratica clinica di cui al paragrafo 2 dell'allegato 1 al D.M. 15/07/1997?	SI	

- *Si richiede secondo l'art.2 del D.M. del 17/12/2004 l'esenzione al versamento della tariffa del Comitato Etico per la Sperimentazione in oggetto.*

Il Primario/Direttore

(firma)

Lo Sperimentatore richiedente

(firma)

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Telex: Cod. del Medico di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

ANALISI ECONOMICA DEI COSTI CORRELATI AGLI STUDI NO-PROFIT

Titolo dello Studio (Sperimentazione) Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.

Nr. Protocollo _____Studio Q10_DSA_2018_____

➤ **Sperimentatore principale** _____Antonio Persico_____

➤ **UOC/UOSD** _____Programma Interdipartimentale Autismo 0-90_____

Medicinali Sperimentali e non Sperimentali previsti dal protocollo

A - Medicinali sperimentali

Medicinale Sperimentale	Copertura oneri finanziari (codice)
Terapia Metabolica sperimentale	B

A = fornito direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica, Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.);

B = acquistato con fondi del Promotore (specificare i fondi utilizzati) _____Fondi Min. della Salute

C = acquistato dall'AOU per un costo complessivo di Euro _____

B - Medicinali non oggetto di sperimentazione ma previsti dal protocollo.

Medicinale Sperimentale	Copertura oneri finanziari (codice)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

A = fornito direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica, Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.);

B = acquistato con fondi del Promotore (specificare i fondi utilizzati) _____

C = acquistato dall'AOU per un costo complessivo di Euro _____

Prestazioni/Esami strumentali/Esami di laboratorio previsti dal protocollo

La sperimentazione prevede prestazioni/esami strumentali/esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica per i pazienti arruolati nello studio in oggetto?

sì

NO

Se la sperimentazione prevede prestazioni/esami strumentali/esami di laboratorio aggiuntivi, riportare le prestazioni (comprese le visite) **che non fanno parte** di un normale follow-up o comunque di una normale pratica clinica per la patologia in studio, ma sono eseguite (sia come tipologia della prestazione o come sua frequenza) ai fini specifici dello studio. Per ogni prestazione elencata, specificare in quale categoria rientra la copertura del costo.

(Tabella A)

Esame	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale

(Tabella B)

Materiale sanitario	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

--	--	--	--	--

(Tabella C)

Varie	Costo unitario Tariffario	Costo per paziente	Nr, Pazienti	Costo Totale

Totale costi per Prestazioni/Esami strumentali/Esami di laboratorio previsti dal protocollo (Tabelle A+B+C), pari ad Euro _____.

Totale tabella	Copertura oneri finanziari (codice)
A	
B	
C	

A = la copertura finanziaria proviene direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica o Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.)

per un costo complessivo di Euro _____

B = la copertura finanziaria è fornita dal Promotore (specificare i fondi utilizzati)

per un costo complessivo di Euro _____

C = i costi sono a carico dell'AOU – UOC/UOSD di _____

per un importo complessivo di Euro _____

Copertura assicurativa

(Per gli studi sperimentali)

Il D.M. 14/07/2009, "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali", stabilisce i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Lo stesso Decreto prevede, inoltre, che anche gli studi **no-profit** di natura interventistica



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA
C.F. - P. IVA 03051890832
COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

aoucomitatoetico@unime.it

abbiano una copertura assicurativa conforme ai requisiti posti dallo stesso provvedimento (art. 3).

Assicurazione (Si/No)	Copertura oneri finanziari (codice)
Si	C

- A =** la copertura assicurativa proviene direttamente da terzi (specificare se Azienda Farmaceutica o Ente senza fini di lucro o Fondazione, ecc.)
- B =** la copertura assicurativa è fornita dal Promotore (specificare i fondi utilizzati)
- C =** i costi sono a carico del fondo per le sperimentazioni No-Profit, istituito con DDG n° 1081 del 10/11/2011.

Il Direttore del Programma Interdip. "Autismo 0-90" Prof. ANTONIO PERSICO garantisce sotto la propria responsabilità la non pericolosità della ricerca per i pazienti; la competenza e l'adeguatezza del personale; l'idoneità della struttura, dei locali e delle attrezzature disponibili.

Il Direttore Programma <u>Antonio Persico</u>	Lo Sperimentatore <u>Antonio Persico</u>
Il Direttore del Dipartimento Materno - Infantile Direttore Prof. <u>Luigi De Luca</u>	
Timbro e data	

Nota: La presente scheda dovrà essere inviata, a cura dello Sperimentatore, al Coordinamento Attività tra i Soggetti promotori ed il C.E. Dipartimento Amministrativo.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" – MESSINA
Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90"

Messina 11/04/2018

Al Commissario Straordinario
p.c. al Direttore Amministrativo
p.c. All'Ufficio Affari Generali

OGGETTO: Richiesta copertura assicurativa Studio No Profit

Il sottoscritto, Prof. Antonio Persico, Direttore del Programma Interdipartimentale Autismo 0-90, chiede, in qualità di Sperimentatore Principale, l'autorizzazione della copertura assicurativa a carico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria per lo studio No Profit dal titolo: *Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico.*

La diagnosi di Disturbo di Spettro Autistico idiopatico (ovvero di origine sconosciuta) rappresenta una patologia che colpisce oggi 1 bambino ogni 68 nati che è andata incontro ad un aumento esponenziale fino al 78% in più rispetto al periodo 2002-2008. I costi sociali e sanitari della patologia autistica sono pari a \$1,4/\$2,4 milioni negli USA e £0,92/£1,5 milioni nel Regno Unito in presenza di un livello cognitivo nella norma o inferiore alla norma, rispettivamente. La maggior parte delle spese da affrontare riguardano i costi della riabilitazione e la perdita della produttività dei genitori, uno dei quali deve spesso abbandonare il lavoro per dedicarsi al figlio malato. Senza considerare il costo degli stessi soggetti in età adulta, che raramente riescono ad ottenere stabili attività lavorative e più spesso necessitano di un inserimento in residenze dedicate. Diventa quindi di importanza fondamentale migliorare la qualità della vita dei pazienti e contenere i costi socio-sanitari, trovando nuovi trattamenti mirati, efficaci nel singolo caso. Ad oggi purtroppo l'approccio farmacologico è diretto alle sole comorbidità ed utilizza farmaci non specifici, soprattutto antipsicotici atipici, stabilizzanti dell'umore e psicostimolanti. Appare pertanto assolutamente prioritario identificare strategie farmacologiche innovative miranti a correggere le anomalie patogenetiche presenti nel singolo paziente. Il supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante (vitamine B ed E) si innesta su un decennio di Letteratura che testimonia un deficit della fosforilazione ossidativa nell'autismo e ha dato risultati promettenti nei molti casi in cui è già stato prescritto. La somministrazione congiunta al Q10 di due antiossidanti, la vitamina E e un complesso polivitaminico B, previene un aumento della produzione di Specie Reattive all'Ossigeno (ROS), che potrebbe



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" – MESSINA
Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90"

conseguire ad un aumento del metabolismo ossidativo. Per contro, una maggiore disponibilità di ATP nella cellula nervosa consente un miglior funzionamento del neurone e un potenziamento della trasmissione sinaptica. Questo "rinforzo energetico" ha già contribuito in alcuni pazienti a recuperare risorse cognitive e ampliare in maniera significativa la comunicazione verbale e non verbale. Il nostro studio si inserisce appunto nell'ottica di configurarsi in una valida ed importante opzione terapeutica associata a costi di produzione modesti ed ottima tollerabilità del prodotto.

Alla presente richiesta si allegano i documenti previsti:

- 1) Protocollo completo dello studio clinico
- 2) Questionario dell'Analisi economica dei costi correlati agli studi "no-profit"
- 3) Scheda del Modulo raccolta dati.

Cordiali Saluti,

Lo Sperimentatore Principale

Prof. Antonio Persico

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO"

A.O.U.

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
Policlinico "Gaetano Martino" di Messina

codice fiscale e partita IVA 03051890832

DIREZIONE GENERALE



Al Prof. Edoardo Spina
Presidente del Comitato Etico Messina

e p.c. Al Prof. Antonio Persico
Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90"

e p.c. All'UOC Affari Generali

e p.c. Alla Dott.ssa Valeria Caputo
UOC Economico Finanziario e Patrimoniale

AOU – LORO SEDI

OGGETTO: copertura assicurativa studio sperimentale no-profit.

Con riferimento alla nota prot. 6415 del 20/04/2016, con la quale il Prof. Antonio Persico, Professore Ordinario, Direttore del Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90", propone lo studio sperimentale *no-profit* dal titolo "Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico e idiopatico" e, valutato l'interesse Aziendale allo svolgimento della ricerca, si autorizza il proseguimento del procedimento ponendo a carico del "Fondo Aziendale di Autoassicurazione" la relativa copertura assicurativa.

Si allega:

- 1) richiesta del Prof. Antonio Persico, nota prot. 6415 del 20/04/2018 (all. A);
- 2) scheda "Analisi Economica dei costi correlati agli Studi No-profit", debitamente sottoscritta dallo Sperimentatore ed al Direttore DAI (all. B);
- 3) modulo raccolta dati per la quotazione polizza R.C-sperimentazione (all. C);
- 4) protocollo completo dello studio clinico (all. D)



Il Commissario
Dott. Michele Vullo



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F.P. IVA 0305189083

COMITATO ETICO MESSINA

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia Telefono 090.2217347 - Fax 090/22173285

aoucomitatoetico@unime.it

(Estratto del verbale n. 4 seduta del 18.03.2019)

Oggetto: Richiesta Parere Unico Emendamento Sostanziale per Studio Sperimentale.

- **Prot. 23/19 del 15.02.2019.**
- **Titolo dello studio:** *Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico ed idiopatico.*
- **Codice e versione dell'emendamento:** *Emendamento Sostanziale al Protocollo*
- **Sperimentatore:** *Prof. Antonio Persico.*

In riferimento alla Richiesta di Parere Etico dello studio in oggetto, si trasmettono le decisioni del Comitato Etico Messina, riunitosi in data **18.03.2019**.

I Componenti del Comitato dichiarano che si asterranno dal pronunciarsi su quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

Il Comitato Etico ha esaminato la richiesta in oggetto ed ha espresso:

PARERE FAVOREVOLE

L'Emendamento viene **approvato all'unanimità**

Si rammenta, ove previsto, di procedere con la stipula della convenzione presso l'ufficio aziendale di riferimento.

Si allega alla presente, elenco dei documenti esaminati e foglio firma Componenti Comitato Etico Messina.

Il Segretario verbalizzante
(Dott.ssa Antonietta Lupo)

Il Presidente
(Prof. Edoardo Spina)

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
MESSINA
COMITATO ETICO
IL PRESIDENTE
(Prof. Edoardo Spina)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO " G. MARTINO "
COMITATO ETICO DI MESSINA
CF 0305189083

Strutture afferenti:

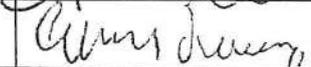
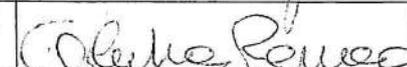
ASP ME; AO Papardo.

(Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013, pubblicato sulla G.U. n. 96 del 24 aprile 2013, secondo quanto disposto dall'art. 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189.

D.A. n. 1360 del 16 luglio 2013, Assessorato della Salute, Regione Siciliana, pubblicato sulla GURS n° 37 del 09/08/2013, art. 2).

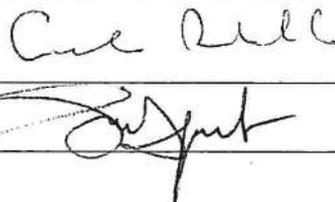
SEDUTA DEL 18 Marzo 2019

COMPONENTI OBBLIGATORI			
1	Prof. Edoardo Spina	Farmacologo AOU Policlinico	
2	Prof. Francesco Ferraiù	Clinico ASP ME	
3	Prof. Antonino Saitta	Clinico AOU Policlinico	
4	Dott. Giuseppe Franciò	Clinico AO Papardo	
5	Dott. Pietro Spadaro	Clinico ASP ME	
6	Dott. Salvatore Bruno	Clinico ASP ME	
7	Dott. Aurelio Lembo	Medico di Medicina Generale Territoriale ASP ME	
8	Dott.ssa Caterina Cacace	Pediatra ASP ME	ASSENTE
9	Dott.ssa Maria Francesca Siracusano	Pediatra ASP ME	
10	Dott. Giuseppe Trimarchi	Biostatistico UNIME	
11	Prof.ssa Stefania Mondello	Biostatistico UNIME	
12	Prof. Michele Navarra	Farmacologo UNIME	
13	Dott.ssa Carmela Sgroi	Farmacista SSN - ASP ME	ASSENTE
14	Avv. Antonio Comunale	Esperto in materie giuridiche e assic. AO Papardo	ASSENTE

15	Avv. Ferdinando Amata	Esperto in materie giuridiche e assic.	
16	Prof. Giuseppe Gembillo	Esperto in Bioetica	
17	Dott. Antonio Artemisia	Esperto in Bioetica	
18	Dott. Giuseppe Pracanica	Rappresentante del volontariato	
19	Dott.ssa Alessandra Romeo	Esperto in dispositivi medici AO Papardo	

COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA (STRUTTURA)			
20	Dott. ssa Paolina Reitano	Direttore Sanitario AOU Policlinico G. Martino	ASSENTE
21	Dott. Paolo Cardia	Direttore Sanitario AO Papardo	ASSENTE
22	Dott. Domenico Sindoni	Direttore Sanitario ASP ME	ASSENTE

RAPPRESENTANTI AREA PROFESSIONI SANITARIE INTERESSATI ALLA SPERIMENTAZIONE			
23	Dott. Carmelo Spina	ASP Messina	
	Dott.ssa Domenica Centorrino	ASP Messina	
24	Dott. Agatino Bonarrigo	AOU Policlinico	
	Dott. Salvatore Morgante	AOU Policlinico	
25	Dott.ssa Graziella Mondello	AO Papardo	
	Dott. Luigi Di Stefano	AO Papardo	
	Dott. Paolo Quartaronello	AO Papardo	

COMPONENTI IN RELAZIONE ALLA QUALIFICA			
Esperti in relazione a nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche			
26	Ing. Alessandro Caltagirone	Ingegnere Clinico AOU Policlinico	
27	Prof. Herbert Marini	Esperto in nutrizione AOU Policlinico	
28	Dott. Gaetano Satullo	Esperto in Emodinamica AO Papardo	
	Prof. Carmelo Rodolico	Esperto Neurologo AOU Policlinico	
	Prof. Giovanni Squadrito	Esperto Medicina Interna AOU Policlinico	

	Prof. Giuseppe Currò	Esperto Chirurgia Generale AOU Policlinico	//
	Dott. Giovanni Egitto	Esperto in Igiene - Epidemiologia AOU Policlinico	J. Egitto
	Dott. Placido Romeo	Esperto Radiodiagnostica ASP Messina	//
29	Prof. Carmelo Damiano Salpietro	Esperto in Genetica AOU Policlinico	Carmelo Damiano

DETERMINAZIONE QUORUM PER VALIDITÀ SEDUTA
(art.20 Regolamento Comitato Etico)

Componenti OBBLIGATORI PER LA SEDUTA Per tipologia di studi e delle strutture coinvolte	n. 29
Componenti OBBLIGATORI presenti	n. 23
Componenti NON OBBLIGATORI presenti	n. //

SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA

Dott.ssa Antonietta Lupo	Segretario Verbalizzante	Antonietta Lupo

Messina 12/02/2019



Al Comitato Etico Messina

Al Commissario Straordinario
Dott. Giuseppe Laganga Senzio

Oggetto: Integrazioni e modifiche relative al prot. 15/18 del 5 marzo 2018.

Il sottoscritto Prof. Antonio Persico, sperimentatore dello studio dal titolo: *"Studio randomizzato, controllato contro placebo in cross-over e in doppio cieco, per la valutazione dell'efficacia di una terapia di supporto metabolico a base di Q10 Ubiquinolo associato ad un complesso multivitaminico antiossidante in una popolazione di pazienti con Disturbo di Spettro Autistico sindromico ed idiopatico"* approvato dal Comitato Etico Messina in data 23 Aprile 2018,

CHIEDE

- Di poter modificare il protocollo dello studio suddetto con l'inserimento di un prelievo a T0, a T1 (4 mesi) e a T2 (8 mesi) pari a 8-10 ml di sangue, per isolare leucociti in gradiente di Ficoll e studiare i parametri di stress ossidativo dei pazienti pre- e post-trattamento. In particolare le modifiche apportate sono:

a) **Par. 2.2 – Obiettivi secondari.** Aggiunta dei due seguenti:

- Misurare i livelli di stress ossidativo pre- e post-trattamento.
- Correlare i livelli di stress ossidativo iniziali e quelli registrati dopo terapia di supporto metabolico con l'efficacia del trattamento.

b) **Par. 3 – Procedura sperimentale.** Aggiunta dell'ultimo paragrafo:

Al fine di studiare i parametri di stress ossidativo dei pazienti pre- e post-trattamento, verrà effettuato un prelievo a T0, a T1 (4 mesi) e a T2 (8 mesi), ognuno pari a 8-10 ml di sangue, per isolare leucociti tramite gradiente di Ficoll e misurare i livelli di carbonilazione proteica (marker di stress ossidativo), mediante tecnica Oxyblot. Inoltre, sarà misurata l'attività dei singoli complessi della catena respiratoria mitocondriale e le attività saranno normalizzate per attività della citrato sintasi. Infine per ciascun complesso della catena respiratoria mitocondriale sarà misurato il livello di espressione proteica di alcune subunità mediante Western-Blotting.

- Di poter modificare il consenso informato di conseguenza, indicando anche i nominativi aggiornati dei ricercatori implicati nel progetto.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" – MESSINA
Programma Interdipartimentale "Autismo 0-90"

Si allega la seguente documentazione:

- ✓- Protocollo dello studio modificato
- ✓- Consenso Informato modificato
- ✓- Dichiarazione Collaboratori modificata

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

MESSINA

COMITATO ETICO

IL PRESIDENTE

(Prof. Edoardo Spina)

PER PRESA

VISIVE

LA SEGRETERIA

Prof. Antonio Persico

Direttore del Prog. Interdip. "Autismo 0-90"

Prof. Antonio Persico
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
Policlinico G. Martino - Univ. di Messina
N. Cod. ENPAM 300118808C
Iscriz. Ord. dei Medici di ROMA 37887



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO
E DELL'ETA' EVOLUTIVA "GAETANO BARRESI"

Messina, 26/07/2019

Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 Ufficio V - Internazionalizzazione e promozione delle infrastrutture della ricerca
 Viale Giorgio Ribotta, 5
 00144 Roma

Oggetto: Integrazione alla documentazione relativa al progetto "Disturbo di Spettro Autistico: ricerca di biomarcatori per personalizzare le terapie esistenti e sviluppo di nuove terapie farmacologiche e riabilitative" (RCC-2017-999901), propedeutica alla sottoscrizione della prevista convenzione.

Ad integrazione della documentazione inviata in data 24/06/2019 (prot. n. 0061144), propedeutica alla sottoscrizione della convenzione relativa al progetto in oggetto, si fa presente che al Comitato Etico devono di volta in volta essere presentati progetti specifici per finalità e procedure applicate. Alcuni di questi progetti, facenti parte integrante del progetto complessivo in oggetto, sono già stati presentati ed approvati dal Comitato Etico, come risulta dalla documentazione precedentemente inviata. Altri verranno presentati a tempo debito, mano a mano che il progetto andrà avanti. Di volta in volta, si invierà comunicazione al vostro Ufficio sia della presentazione delle domande al Comitato Etico, sia della loro avvenuta approvazione.

Si rimane a disposizione per qualsiasi necessità di ulteriori chiarimenti.

Ministero della Salute
DGRIC
0003422-A-02/08/2019

Antonio M. Persico
 Prof. Ordinario di Neuropsichiatria Infantile
 Coordinatore Scientifico del Progetto



345593028

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"
 Via Consolare Valeria n. 1 - 98125 Messina
 Segreteria Amministrativa (1° piano, pad. F). Tel. 090 221 2252 - 3680
 E- mail: dipartimento.patologiaumanadeteve@unime.it
 Pec: dipartimento.patologiaumanadeteve@pec.unime.it