



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA  
AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI



Viale San Pietro, 10 - 07100 SASSARI - C.F. - P. IVA 02268260904

DELIBERAZIONE N. 350 DEL 03/05/2019

<b>Oggetto:</b> Autorizzazione alla conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: <i>Studio Osservazionale QOSMOS "Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla"</i> .	
<b>Struttura Proponente</b> SSD FORMAZIONE, RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA	<b>Conti di Costo</b>
<b>Direttore della Struttura Proponente</b> Prof. Paolo Giuseppino Castiglia	<b>Responsabile del Procedimento</b> Prof. Paolo Giuseppino Castiglia
<b>Estensore: Dott. Gavino Santoni</b>	
<p>Il Responsabile della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.</p> <p><b>Il Direttore della Struttura: Prof. Paolo Giuseppino Castiglia</b> Firma </p> <p>Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiarano inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.</p> <p>Il presente provvedimento contiene dati sensibili <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p><b>Il Responsabile del procedimento: Prof. Paolo Giuseppino Castiglia</b> Data <u>29/04/2019</u> Firma </p> <p><b>Il Direttore della Struttura: Prof. Paolo Giuseppino Castiglia</b> Data <u>29/04/2019</u> Firma </p>	
<p>Il Dirigente addetto al controllo di sistema autorizzativo budgetario con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso</p> <p><input type="checkbox"/> È <input type="checkbox"/> NON È (le motivazioni sono allegate alla presente) coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica. Spesa prevista _____ C.E. n. _____</p> <p><b>Il Dirigente Dott.ssa Sara Rita Sanna:</b> Data _____ Firma _____</p> <p>Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente provvedimento, prevista nel Bilancio di Previsione di cui alla D.D.G. 998/2018.</p> <p><b>Il Direttore della SC Bilancio e Contabilità: Dott.ssa Rosa Maria Bellu</b> Data _____ Firma _____</p>	
<p><b>Parere del Direttore Amministrativo: Dott. Lorenzo Pescini (Delibera del Direttore Generale, n. 378 del 02.11.2016)</b> Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto) Data <u>03.05.2019</u> Firma  (DELIBERA N. 415 del 22.12.2016)</p>	
<p><b>Parere del Direttore Sanitario f.f.: Dott. Bruno Contu (Delibera del Direttore Generale, n. 415 del 22.12.2016)</b> Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto) Data <u>03/05/2019</u> Firma </p>	
<p>La presente Deliberazione si compone di n.- 13 pagine, di cui n.- 10 -pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale</p>	

**IL DIRETTORE DELLA SSD  
FORMAZIONE, RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA  
(Prof. Paolo Giuseppino Castiglia)**

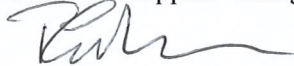
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: “Riordino disciplina in materia sanitaria” e s.m.i;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: “Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell’art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419”;
- VISTO** il Protocollo d’Intesa sottoscritto in data 11.08.2017 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- PREMESSO** che con nota PG/2019/7725 del 15 marzo 2019 il Dott. Antonio D’Urso ha rassegnato le proprie dimissioni, a far data dal 21.03.2019, dall’incarico di Direttore Generale dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari al Presidente della Regione Sardegna il quale ha espresso il nulla osta alla risoluzione del contratto in essere con nota prot. n. 1845 del 15 marzo 2019;
- VISTA** la nota PG/2019/7553 del 14 marzo 2019 con la quale il Dott. Antonio D’Urso ha comunicato alla RAS che, così come disposto dall’art. 3, comma 6, del D. Lgs.502/1992 e all’art 13 dell’Atto Aziendale, le funzioni di Direttore Generale in caso di assenza o impedimento sono garantite dal Direttore presente più anziano di età e quindi dal Dott. Nicolò Orrù, nominato Direttore Sanitario di questa Azienda con Delibera n. 393 del 14/11/2016;
- VISTA** la nota Prot. n. 6950 del 21 marzo 2019 con la quale la RAS prende atto di quanto comunicato con nota PG n. 7553 del 14 marzo 2019;
- DATO ATTO** della nota in atti con la quale la SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia ha comunicato all’Azienda l’estensione dell’adesione per lo Studio Osservazionale *QOSMOS* “*Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla*”;
- CONSIDERATO** che il competente *Comitato Etico Indipendente* della AOU di Cagliari, con decisione assunta il 17/12/2018, inviata con protocollo PG/2018/18479 ha approvato ed espresso il proprio parere etico favorevole in merito al protocollo dello Studio su indicato;
- VISTA** la richiesta agli atti protocollo NP/2019/2288, presentata alla Direzione dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari per l’attivazione dello Studio Osservazionale *QOSMOS*, da parte della Dirigente della SC Farmacia Ospedaliera dott.ssa Gabriella Carmelita e della Responsabile della Sperimentazione dott.ssa Stefania Maria Rosaria Demontis, dirigente medico appartenente alla medesima struttura;
- ACCERTATO** che lo studio sarà condotto nel rispetto della vigente normativa in materia, in particolar modo delle norme di ICH-GCP recepite con DM Ministero della Sanità del 15.07.1997, s.m.i. secondo il Decreto Legislativo n. 211 del 24.06.2003 in attuazione della direttiva 2001/20/CE, altresì ai sensi del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, del D. Lg n.200 del 6.11.2007 in attuazione della direttiva 2005/28/CE, e sarà svolto secondo i criteri e le modalità descritte nel protocollo di sperimentazione esaminato e valutato con esito positivo dal Comitato Etico competente;
- TENUTO CONTO** che per effetto dello Studio indicato nessun onere discende per Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;

**PROPONE**

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

- 1) di prendere atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico della AOU di Cagliari nella riunione del 17/12/2018, inviato con protocollo n. PG/2018/18479;
- 2) di autorizzare lo *Studio Osservazionale QOSMOS "Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla"*;
- 3) di individuare quale Responsabile principale della Sperimentazione la dott.ssa Stefania Maria Rosaria Demontis;
- 4) di dare mandato agli uffici competenti al fine della predisposizione dei conseguenti adempimenti.

**IL DIRETTORE DELLA SSD  
FORMAZIONE, RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA**  
(Prof. Paolo Giuseppino Castiglia)



**IL DIRETTORE GENERALE f.f.**  
**Dott. Nicolò Orrù**

Ai sensi dell'art. 3, comma 6 del D. Lgs. 502/1992 e dell'art. 13 dell'Atto Aziendale della AOU di Sassari

**PRESO ATTO** della proposta di Deliberazione avente per oggetto: Autorizzazione alla conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: *Studio Osservazionale QOSMOS "Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla"*;

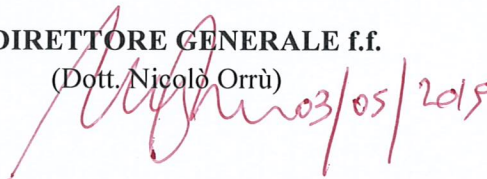
**DATO ATTO** che il Direttore Amministrativo e il Direttore Sanitario f.f. hanno espresso parere favorevole;

### D E L I B E R A

*Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente*  
di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- 1) di prendere atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico della AOU di Cagliari nella riunione del 17/12/2018, inviato con protocollo n. PG/2018/18479;
- 2) di autorizzare lo *Studio Osservazionale QOSMOS "Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla"*;
- 3) di individuare quale Responsabile principale della Sperimentazione la dott.ssa Stefania Maria Rosaria Demontis;
- 4) di dare mandato agli uffici competenti al fine della predisposizione dei conseguenti adempimenti.

**IL DIRETTORE GENERALE f.f.**  
(Dott. Nicolò Orrù)

  
03/05/2019

La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari dal 03/05/2019 per la durata di quindici giorni  
Il Direttore della Struttura Complessa Affari Generali, Convenzioni e Rapporti con l'Università

(Dott. Antonio Solinas)

F.F. 

---

***Studio Osservazionale QOSMOS “Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study - Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla.”***

---

1

Promotore	SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia
Responsabile scientifico dello studio	Roberta Rampazzo - SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia
Comitato Scientifico	Giometto Bruno - Clinica Neurologica II Ospedale S. Antonio Padova – Azienda Ulss 6 Euganea Roberta Rampazzo - SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia Marilena Romero - SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia Laura Agnoletto - SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia Vera Damuzzo – Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera Daniele Mengato - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera
Gruppo di lavoro Scheda Raccolta Dati	Marta Serena - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera Roberto Langella - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera
Gruppo di lavoro Comitati Etici	Francesca Cammalleri - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera Corrado Confalonieri - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera Silvia Michielan - Rete Nazionale Specializzandi in Farmacia Ospedaliera

---

## **Indice**

Introduzione	pag. 3
Obiettivi	pag. 4
Disegno dello studio	pag. 5
Raccolta dati	pag. 6
Aspetti statistici	pag. 6
Aspetti etici	pag. 7
Proprietà dei dati e politica di pubblicazione	pag. 8
Bibliografia	pag. 9

# STUDIO QOSMOS

## Quality Of life in multiple Sclerosis: a Multicenter Observational Study

### Studio osservazionale multicentrico sulla qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla.

#### Introduzione

La sclerosi multipla (MS) è una patologia neurodegenerativa demielinizzante su base autoimmune il cui sviluppo è stato correlato con fattori genetici, ambientali e con l'infezione da parte di alcuni virus (1). Malgrado manchi ancora una precisa definizione del suo agente eziologico, la patogenesi di MS è stata ben caratterizzata e deriva da uno stato infiammatorio diffuso a carico del sistema nervoso in cui sono coinvolte sia l'immunità innata che adattativa e che portano a una progressiva distruzione del rivestimento mielinico degli assoni e alla sostituzione del tessuto danneggiato con cellule della glia.

Un recente rapporto della World Health Organization (2) indica che la prevalenza della MS in Italia è pari a 90-124 casi ogni 100.000 abitanti, l'incidenza è di 4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti/anno. La MS colpisce un numero circa doppio di donne rispetto agli uomini e l'età media di insorgenza è 30 anni.

Esistono quattro tipologie di MS: forma recidivante-remittente (SM-RR), forma secondariamente progressiva (SM-SP), forma primitivamente progressiva (SM-PP), forma progressivo recidivante (SM-RP) che si caratterizzano per un diverso decorso della malattia. Tutte le forme di MS condividono l'eterogeneità di sintomi a carico del sistema nervoso autonomo che possono portare a grave disabilità.

Lo scopo della terapia per la MS è rallentare l'evoluzione della malattia attraverso una riduzione delle reazioni infiammatorie a carico del sistema nervoso (4) con farmaci denominati disease modifying drugs (DMD).

I farmaci approvati per la cura della sclerosi multipla si dividono in base al meccanismo d'azione in:

- *agenti che modulano la risposta immunitaria*: l'interferone beta sia nativo che pegilato, glatiramer acetato, dimetil fumarato, fingolimod
- *agenti citotossici che agiscono come immunosoppressori*: teriflunomide, metotressato, mitoxantrone, azatioprina e ciclofosfamide
- *anticorpi monoclonali immunomodulanti*: alemtuzumab, natalizumab, daclizumab

I farmaci approvati in Italia per il trattamento di prima linea della MS sono interferone- $\beta$ , sia nella sua forma nativa che in quella pegilata, teriflunomide, glatiramer acetato, dimetil fumarato.(5)

In caso di progressione di malattia, sono disponibili in seconda linea fingolimod, alemtuzumab, natalizumab e daclizumab.

A questi farmaci si affiancano una serie di farmaci utilizzati per il trattamento palliativo dei sintomi come fatica, ansia/depressione, spasticità e dolore, stitichezza/disfunzioni urinarie ed erettili.

Malgrado i progressi terapeutici ottenuti negli ultimi anni, quando la malattia progredisce vi è un'esacerbazione dei sintomi che può portare anche a grave disabilità ed avere un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti. Per misurare il grado di disabilità in cui sono potenzialmente coinvolti i pazienti con MS è stato progettato e validato uno specifico indicatore denominato l'Expanded Disability

Status Scale (EDSS). Ad una misura clinica della disabilità è importante affiancare anche una misura della QoL percepita dal paziente. A questo scopo è stato formulato il questionario MSQoL-54, costituito da 54 domande che indagano sia aspetti della salute mentale che fisica del paziente, il grado di dolore percepito, il grado di invalidità in ambito lavorativo, e le implicazioni che la malattia pone nei rapporti interpersonali (5). In Italia disponiamo di una versione tradotta e validata del questionario MSQoL-54 (6).

Il Questionario MSQoL-54 è stato spesso utilizzato per correlare il grado di QoL con gli indicatori dello status psico-fisico dei pazienti con MS. In un gruppo di 151 pazienti è stata osservata una correlazione significativa tra il grado di fatica percepito dal paziente e il punteggio di MSQoL-54 (7). Altri studi hanno valutato l'associazione tra disartria (Piacentini, Arch Phys Med Rehabil, 2014), gravità dei sintomi (8), incontinenza urinaria (9), depressione ed ansia (10) e QoL in pazienti con MS per mezzo dello strumento MSQoL-54 o altri questionari generici sulla QoL.

Negli ultimi anni è emerso però che la QoL può e deve essere correlata anche all'efficacia dei farmaci indicati per il trattamento della MS. La misura della QoL appartiene a una classe di misure di esito che tengono conto della percezione del paziente (patient-reported outcome measures). Heesen et al. hanno evidenziato come, nell'ambito della MS, queste misure di esito incentrate sul paziente apportino un valore aggiunto rispetto ai classici criteri clinici per misurare l'efficacia di una terapia (clinician-reported outcomes) (11). Infatti se le prime correlazioni tra QoL e esito di un trattamento erano state introdotte per le terapie con interferone, in quanto questo farmaco ha un grosso impatto sulla QoL (12-14); recentemente la valutazione della QoL è stata inserita come end-point secondario/terziario anche negli studi clinici sui nuovi DMD per uso orale come teriflunomide o dimetilfumarato (15-17). In letteratura sono disponibili dati di confronto tra i livelli di QoL assicurati da IFNB-1a e teriflunomide o fingolimod (18-20) e un più ampio confronto tra i vari DMD orali e IFNB-1a è stato affrontato solo dal punto di vista di un'analisi costo-efficacia (21). È necessario evidenziare che i dati utilizzati per fare queste analisi derivano da studi clinici randomizzati dove la selezione dei pazienti può costituire un bias rilevante quando si voglia riportare i risultati ottenuti nella real-practice.

Date queste premesse, scopo del lavoro è valutare la qualità della vita dei pazienti con MS nella pratica clinica quotidiana per poter disporre di un dato aggiornato direttamente trasferibile alla realtà assistenziale perché sarà un dato di real-world, e rappresentativo della realtà italiana in quanto acquisito con un disegno multicentrico. Con questo studio si vuole inoltre: 1. Esplorare possibili associazioni tra il punteggio ottenuto nel questionario MSQoL-54 e il grado di disabilità del paziente; 2. Effettuare un'analisi comparativa, in termini di QoL, tra i diversi regimi terapeutici prescritti ai pazienti con MS; 3. Rilevare il livello di soddisfazione del paziente dell'assistenza complessiva ricevuta, inclusa la dispensazione del farmaco da parte della farmacia ospedaliera.

## **Obiettivi**

**Obiettivo primario** dello studio è valutare la qualità della vita dei pazienti con MS nella pratica clinica italiana, tramite il questionario validato MSQoL-54.

**Obiettivi secondari** sono:

1) misurare l'eventuale correlazione tra la qualità della vita e il grado di severità della MS, determinato tramite l'Expanded Disability Status Scale (EDSS);

2) confrontare i dati sulla qualità della vita rilevata in relazione ai diversi regimi terapeutici impiegati, tenendo conto sia del tipo di principio attivo usato che della via di somministrazione e la schedula di trattamento,

3) rilevare il grado di soddisfazione del paziente rispetto, all'assistenza complessiva ricevuta ed acquisire il suo parere sul trattamento ricevuto e sulla modalità di erogazione dello stesso.

## **Disegno dello studio**

Lo studio si configura come osservazionale farmacologico di tipo trasversale, multicentrico, non profit.

### ***Setting:***

Lo studio si svolgerà nelle strutture preposte alla cura dei pazienti con sclerosi multipla, e la partecipazione è su base volontaria. La condizione per partecipare al progetto è che nella struttura opera uno specializzando della Rete Nazionale degli Specializzanti il quale, in accordo con i tutor aziendale ed universitario, deciderà di aderire al progetto. La stima derivante dallo studio di fattibilità indica che al progetto parteciperanno 13 centri. Lo studio verrà sottoposto al vaglio del Comitato Etico competente in ognuno dei 13 centri partecipanti. Il progetto è promosso dalla Società Italiana di Farmacia Clinica e Farmacoterapia (SIFaCT) ed ha ricevuto il patrocinio del Presidente della Conferenza Nazionale dei Direttori delle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera.

### ***Popolazione in studio:***

Lo studio sarà effettuato su pazienti con diagnosi di MS che ricevono un trattamento farmacologico per MS (qualsiasi linea di trattamento) e che rispetteranno i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

#### Criteri di inclusione

Pazienti con diagnosi di Sclerosi multipla in trattamento farmacologico che prevede l'auto-somministrazione del farmaco da parte del paziente (via orale o via iniettiva sottocute/intramuscolo).

Età  $\geq$  18 anni

Capacità di comprendere l'informativa fornita e dare il proprio consenso a partecipare allo studio

#### Criteri di esclusione

Pazienti con Sclerosi multipla in trattamento farmacologico infusionale

Età  $<$ 18 anni

Incapacità a dare il proprio consenso a partecipare allo studio

### ***Reclutamento pazienti***

Saranno arruolati tutti i pazienti che consecutivamente si recheranno nel reparto e/o nella farmacia ospedaliera del centro dove sono curati e che partecipa allo studio. Ad ogni paziente incluso nello studio sarà somministrato, al momento della inclusione o in un contatto successivo concordato (visita di controllo o ritiro del farmaco in farmacia), ma comunque solo una volta, il questionario sulla qualità della vita.

### ***Durata dello studio***

Considerata la natura trasversale dello studio si prevede che lo studio possa avere al massimo la durata di 12 mesi. La data di inizio e di fine reclutamento sarà comunicata da ciascun centro al comitato scientifico e di coordinamento dello studio. L'arruolamento terminerà entro giugno 2019.

## **Raccolta dati**

Per ogni paziente, che ha acconsentito a partecipare allo studio ed ha firmato il relativo modulo di consenso informato, saranno raccolti le seguenti informazioni: età, sesso, tempo dalla diagnosi, anamnesi



farmacologica per la SM (farmaci assunti in precedenza considerando o dall'inizio della malattia o negli ultimi 5 anni), terapia attuale (farmaci che il paziente sta assumendo distinguendo i trattamenti sintomatici da quelli modificanti la malattia (DMD), EDSS e qualità della vita misurata con il questionario MSQoL-54. Al momento dell'arruolamento saranno raccolti i dati anagrafici e sarà somministrato il questionario MSQoL-54, versione italiana redatta e validata da Solari et al (6). Inoltre saranno formulate al paziente alcune domande sull'assistenza ricevuta e sul suo grado di soddisfazione. I dati clinici ed anamnestici saranno recuperati dalla cartella clinica di ciascun paziente in accordo con lo specialista neurologo che collabora allo studio.

Il tempo medio di compilazione del questionario MSQoL-54 è di circa 20 minuti. Il questionario potrà essere auto-compilato dal paziente o a lui/lei somministrato da personale, specificamente formato, esterno al personale strutturato del reparto clinico o della farmacia ospedaliera. Il coinvolgimento di personale esterno fa sentire il paziente più libero ed evita di influenzarne le risposte. La modalità di compilazione del questionario (se auto-compilato dal paziente o se somministrato da personale all'uopo incaricato) sarà valutata caso per caso in base alle caratteristiche soggettive di ciascuno, con l'obiettivo di assicurarsi la massima partecipazione dei pazienti. In ogni caso, la compilazione del questionario avverrà in maniera anonima. Tutte le informazioni raccolte, o direttamente dal paziente o dalla cartella clinica, saranno inserite in una scheda informatizzata in cui il paziente sarà identificato con un codice ed in nessun modo sarà possibile risalire alla sua identità. Agli sperimentatori verrà poi lasciato un mese per l'invio dei dati al centro di coordinamento/comitato scientifico dello studio.

#### ***Multiple Sclerosis Quality of life-54***

Il Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) è un questionario sviluppato negli Stati Uniti intorno la metà degli anni 1990, composto di 54 items di cui 36 provenienti da SF-36, uno questionario generico per la misura della QoL, mentre 18 sono stati disegnati in maniera specifica per valutare la QoL nei pazienti con MS. La scala MSQoL-54 è costituita da due parti: salute fisica e salute mentale. La parte riguardante la salute fisica indaga: funzione fisica, percezione dello stato di salute, energia/fatica, limitazioni fisiche, dolore, funzione sessuale, funzione sociale. La parte riservata alla salute mentale valuta invece il grado di preoccupazione del paziente per la propria salute, il benessere emotivo, le limitazioni emotive, chiede di esprimere un giudizio generale sulla propria qualità di vita e infine valuta la funzione cognitiva del soggetto. Il punteggio finale, che varia da 0 a 100, è dato dalla somma dei punteggi ottenuti rispettivamente per la salute fisica e per salute mentale. I punteggi più alti sono segnale di una migliore QoL.

### **Aspetti statistici**

#### ***Dimensione campionaria***

Data la natura osservazionale e trasversale dello studio con approccio principalmente descrittivo non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione campionaria. Si richiede, ad ogni centro partecipante, un impegno a reclutare un minimo di 20 pazienti per un totale atteso di 260/300 pazienti. Tale numerosità campionaria è superiore a quella presente nella maggior parte dei clinical trial che hanno effettuato valutazioni della qualità della vita in pazienti con sclerosi multipla (21) e quindi si ritiene sia sufficiente per l'obiettivo primario del presente studio.

#### ***Analisi statistica***

Per l'analisi dei dati si procederà ad una statistica descrittiva per verificare la distribuzione dei dati. Le variabili che si distribuiscono normalmente verranno descritte utilizzando la media, deviazione standard,

minimo e massimo. Le variabili non distribuite normalmente verranno descritte utilizzando la mediana, il primo e terzo quartile e i valori minimo e massimo.

L'analisi descrittiva verrà eseguita sia sul campione totale sia per sottogruppi di pazienti che saranno individuati sulla base del tipo di farmaco DMD assunto.

Il punteggio del questionario MSQoL-54 verrà correlato con EDSS e le variabili anagrafiche tramite test di Pearson o di Spearman sulla base della distribuzione dei dati. Saranno considerate variabili indipendenti sesso, età, tipo di farmaco DMD assunto e EDSS mentre il punteggio ottenuto dal questionario MSQoL-54 verrà considerata come variabile dipendente. L'analisi statistica dei dati avverrà in forma aggregata a cura di un gruppo di specializzandi con il supporto scientifico di SIFaCT.

### **Aspetti etici**

Lo studio sarà condotto in accordo ai principi etici derivanti dalla Dichiarazione di Helsinki e dalla Convenzione di Oviedo, in conformità alle norme vigenti in materia di studi clinici e di buona pratica clinica secondo i dettami della Determinazione AIFA del 20 marzo 2008 (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci). Trattandosi di studio osservazionale con disegno trasversale, secondo quanto previsto nel DM 20.03.2008, lo studio deve essere solo notificato ai CE di pertinenza e non necessita di una loro approvazione, fatto salvo i casi in cui il CE, in base al proprio Regolamento Interno, lo preveda.

### **Consenso informato**

Ai soggetti, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie per capire lo scopo dello studio e le modalità con cui esso verrà realizzato. Il consenso informato scritto deve essere ottenuto da ciascun paziente prima dell'arruolamento nello studio. Nel caso in cui il paziente non sia in grado di leggere e/o scrivere, ma sia comunque in grado di comprendere l'informazione che gli viene fornita, sarà consentita la firma di un suo rappresentante legale e testimone al consenso informato.

Il paziente o il rappresentante legalmente autorizzato del paziente dovrà firmare e datare il documento, che indica la volontà di partecipare allo studio clinico. Il documento di consenso informato firmato dal paziente sarà in duplice copia di cui una consegnata al paziente e l'altra conservata, nell'ospedale dove è avvenuto l'arruolamento, tra la documentazione dello studio e sarà reso disponibile e accessibile a chi effettuerà eventuali visite di monitoraggio dello studio, per conto di AIFA o della ASL o del Comitato.

### **Riservatezza dei dati**

Tutti i dati raccolti saranno trattati con la più rigorosa riservatezza nel rispetto delle leggi vigenti. I dati saranno raccolti ed analizzati in maniera anonima attribuendo a ciascun paziente un codice numerico che non ne permette in alcun modo identificazione.

I dati resteranno strettamente riservati e saranno utilizzati esclusivamente per finalità di ricerca scientifica, nel pieno rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali. Il trattamento dei dati raccolti sarà effettuato in conformità con le leggi vigenti sulla protezione dei dati e sarà descritto in una informativa redatta ai sensi dell'art. 13 del D. Lgs.196/2003 (Codice Privacy) e delle Linee guida del Garante della privacy pubblicate (G.U. N.72 del 26 marzo 2012). Tale informativa sarà fornita al paziente in duplice copia, di cui una da questi firmata sarà conservata dallo sperimentatore.

## Proprietà dei dati e politica di pubblicazione

I dati raccolti sono di proprietà del promotore che condividerà con tutti gli sperimentatori dei centri partecipanti i risultati conseguiti e garantirà, ai sensi del DM del 17 dicembre 2014 sugli studi no-profit, la loro divulgazione e pubblicazione. Qualsiasi divulgazione/pubblicazione sarà fatta avuto il consenso e a nome di tutti gli sperimentatori coinvolti.

## Bibliografia

- 1) Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Sep;9(3):409-16. doi: 10.2174/157015911796557911.
- 2) Atlas of Multiple Sclerosis, <https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/> ultimo accesso 20/02/2017
- 3) Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23 Suppl 1:18-27. doi: 10.1111/ene.12883.
- 4) Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop?. *World J Clin Cases*. 2015 Jul 16;3(7):545-55. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
- 5) Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW; A health-related quality of life measure for multiple sclerosis; *Qual Life Res*. 1995 Jun;4(3):187-206. PMID:7613530
- 6) Solari A, Filippini G, Mendozzi L, Ghezzi A, Cifani S, Barbieri E, Baldini S, Salmaggi A, La Mantia L, Farinotti M, Caputo D, Mosconi P. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Aug;67(2):158-62. PMID:10406981
- 7) Drulovic J, Pekmezovic T, Matejic B, Mesaros S, Manigoda M, Dujmovic I, Stojsavljevic N, Kocev N, Gavric-Kezic M, Nikic P, Dragojlovic M. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Serbia; *Acta Neurol Scand*. 2007 Mar;115(3):147-52.
- 8) Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Herrero R, Almarcegui C, Dolz I, Martin J, Ara JR, Larrosa JM, Polo V, Fernández J, Pablo LE; Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS; *Neurology*. 2013 Jul 2;81(1):76-83. doi: 10.1212/WNL.0b013e318299ccd9.
- 9) Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence; *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 May;88(5):646-52.
- 10) Moore F, Vickrey B, Fortin K, Lee L. Two Multiple Sclerosis Quality-of-Life Measures: Comparison in a National Sample; *Can J Neurol Sci*. 2015 Jan;42(1):55-63. doi: 10.1017/cjn.2014.128.
- 11) Heesen C, Cohen JA; Does the patient know best? Quality of life assessment in multiple sclerosis trials; *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):131-2. Doi: 10.1177/1352458513513209.
- 12) Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khallaghi H, Azarpazhooh MR. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis; *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Oct;69(10):649-57. doi: 10.1111/pcn.12308.
- 13) Patti F, Pappalardo A, Montanari E, Pesci I, Barletta V, Pozzilli C. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study; *J Neurol Sci*. 2014 Feb 15;337(1-2):180-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.006.
- 14) Saiz A, Mora S, Blanco J; Therapeutic compliance of first line disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. COMPLIANCE Study; *Neurologia*. 2015 May;30(4):214-22. doi: 10.1016/j.nrl.2013.12.008.
- 15) Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies; *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33-40. doi: 10.1016/j.msard.2016.02.012.
- 16) Kita M, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Sarda SP, Kong J, Viglietta V, Sheikh SI, Okwuokenye M, Kappos L. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the

- phase 3 DEFINE and CONFIRM studies; *Clin Ther.* 2014 Dec 1;36(12):1958-71. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.013.
- 17) Mäurer M, Van Wijmeersch B, de Seze J, Meca-Lallana J, Bozzi S, Vermersch P. Significant and Meaningful Improvement in Treatment Satisfaction with Teriflunomide Versus Subcutaneous IFN $\beta$ -1A in Patients with Relapsing MS Results from Tenere; *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A403. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.927.
  - 18) Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, Barbato L, Hashmonay R, Agashivala N, McCague K, Tenenbaum N, Edwards K. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial; *BMC Neurol.* 2014 Nov 26;14:220. doi: 10.1186/s12883-014-0220-1.
  - 19) Balak DM, Hengstman GJ, Hajdarbegovic E, van den Brule RJ, Hupperts RM, Thio HB. Prevalence of cutaneous adverse events associated with long-term disease-modifying therapy and their impact on health-related quality of life in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study; *BMC Neurol.* 2013 Oct 16;13:146. doi: 10.1186/1471-2377-13-146.
  - 20) Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- $\beta$ 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis; *CNS Drugs.* 2015 Jan;29(1):71-81. doi: 10.1007/s40263-014-0207-x.
  - 21) Mitchell AJ, Benito-León J, Morales Gonzales J-M, Riviera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurology* 2005; 4: 556-566