



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



**Regione
Lombardia**

ASST Gaetano Pini

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 63 del 9 FEB. 2017

OGGETTO: accettazione di un contributo liberale da parte dell'Associazione AILS Onlus per il progetto di studio *"Follow-up clinico e strumentale di pazienti con Sclerosi Sistemica sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche"* da realizzarsi presso la UOC Day Hospital di Reumatologia dell'ASST Gaetano Pini-CTO.

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT. FRANCESCO LAURELLI

SU PROPOSTA DEL DIRIGENTE SC AFFARI GENERALI

accertata la competenza procedurale, sottopone in data 9 FEB. 2017 l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, la cui spesa rientra nel budget assegnato.

Il Responsabile del Procedimento
Dirigente S.C. Affari Generali
Dott.ssa Marilena Moretti

Marilena Moretti

IL DIRETTORE SC GESTIONE DELLE RISORSE ECONOMICO-FINANZIARIE

ha registrato contabilmente

☐ la spesa di €....., prevista nella presente proposta, rientra nel Conto Economico del/dei Bilancio/i Preventivo/i Economico/i anno/annial /ai conto/i economico/i n..... "....."

☐ la spesa di €....., prevista nella presente proposta, rientra nello Stato Patrimoniale del/dei Bilancio/i d'esercizio/ial /ai conto/i n..... "....."

☒ gli introiti di € 20.000,00, previsti nella presente proposta, rientrano nel Conto Economico del/dei Bilancio/i d'esercizio/i 2017al /ai conto/i economico/i n. 400.010.000,10 "contributi da privato"

☐ Il presente provvedimento non comporta spesa

Il Direttore f.f. UOC Gestione Risorse Economiche Finanziarie
Dott.ssa Emilia Martignoni

Emilia Martignoni

[Handwritten mark]



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **63** del **9 FEB. 2017**

IL DIRETTORE GENERALE

Viste

- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 *"attuazione L.R. 23/2015: costituzione dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO"* di costituzione, a partire dal 1° gennaio 2016, dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO avente autonoma personalità giuridica pubblica e autonomia organizzativa, amministrativa, patrimoniale, contabile, gestionale e tecnica con sede legale in Milano, Piazza Cardinale Andrea Ferrari, 1 - 20122 Milano;

- la DGR X/4622 del 19/12/2015 *"attuazione L.R. 23/2015: determinazioni in ordine alla direzione dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO"* di nomina del dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO con decorrenza dal 01.01.2016 al 31.12.2018;

- la delibera aziendale n. 1 del 02/01/2016 di presa d'atto della costituzione dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO, giusta DGR n. X/4475 del 10/12/2015 e di insediamento dal 01.01.2016 del dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale, in attuazione della DGR X/4622 del 19/12/2015;

rilevato che:

- con nota 28.11.2016 il Direttore della UOC Day Hospital di Reumatologia, dott. Luigi Sinigaglia, al fine di consentire la realizzazione, all'interno della Struttura da lui diretta, del progetto dal titolo *"Follow-up clinico e strumentale di pazienti con Sclerosi Sistemica sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche"*, verificava la disponibilità della AILS Onlus -Associazione Italiana per la Lotta alla Sclerodermia- con sede presso l'ASST Gaetano Pini-CTO, a sostenere l'iniziativa con un contributo liberale di € 20.000,00 finalizzato all'istituzione di una borsa di studio della durata di anni uno, ad un laureato in Medicina e Chirurgia specializzato in Reumatologia, da dedicare al progetto;

- con nota 16.12.2016 prot. n. 13539, l'Associazione accoglieva favorevolmente la richiesta avanzata dall'Azienda, destinando un contributo di € 20.000,00 per l'espletamento del progetto di che trattasi;

dato atto, da parte della S.C. Affari Generali, che il contributo in questione:

- verrà utilizzato per le finalità in ambito sanitario indicate nel progetto di studio redatto a cura del dott. Luigi Sinigaglia;

- non espone i soggetti coinvolti a situazioni di potenziale conflitto di interessi in danno dell'Azienda, come da dichiarazione pubblica resa in data 02.02.2017 congiuntamente dal Presidente AILS (donante) e dal coordinatore del progetto dott. Luigi Sinigaglia;

ritenuto, pertanto, di accettare l'erogazione liberale di AILS - Associazione Italiana Lotta alla Sclerodermia Onlus, per l'attivazione di una borsa di studio presso la UOC Day Hospital di Reumatologia;

visti i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Sociosanitario, resi per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 63 del - 9 FEB. 2017

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti

1- di accettare il contributo liberale di € 20.000,00.= (ventimila/00) da parte di AILS Onlus a titolo di finanziamento di una borsa di studio, della durata di un anno, per la realizzazione, presso la UOC Day Hospital di Reumatologia, del progetto dal titolo *"Follow-up clinico e strumentale di pazienti con Sclerosi Sistemica sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche"* allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale del medesimo;

2- di dare mandato alla SC Gestione delle Risorse Economiche Finanziarie e Controllo di Gestione di acquisire il contributo liberale di € 20.000,00.= (ventimila/00), che verrà erogato da AILS Onlus, da registrarsi sul conto economico n. 400.010.00010 "contributi da privati" del Bilancio d'esercizio 2017;

3- di dare incarico alla S.C. Gestione delle Risorse Umane e Relazioni Sindacali, subordinatamente all'acquisizione del contributo di cui trattasi, di emanare l'avviso pubblico, per soli titoli, per il conferimento della suindicata borsa di studio;

4- di nominare il Direttore della UOC Day Hospital di Reumatologia dott. Luigi Sinigaglia, quale referente aziendale per la gestione clinica e per ogni effetto connesso alla realizzazione del progetto di che trattasi, compreso l'invio ad AILS di un report attestante l'attività svolta;

5- di dichiarare il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell'art. 17, comma 4, della L.R. n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. 23/2015);

6- di disporre la pubblicazione, nei modi di legge, della presente deliberazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. 23/2015).

DIRETTORE GENERALE
(Dott. Francesco Laurelli)

**DIRETTORE
AMMINISTRATIVO**
(Dott. Valentino Colao)

**DIRETTORE
SANITARIO**
(Dott.ssa Paola Mayone)

**DIRETTORE
SOCIO SANITARIO**
(Dott.ssa Paola Maria Santopaulo)

S.C. Affari Generali

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento

Responsabile del Procedimento: dott.ssa Marielena Moretti

Pratica trattata da: sig.ra Maria Cianchella



**Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico
Gaetano Pini-CTO**

Sistema Socio Sanitario



**Regione
Lombardia**

ASST Gaetano Pini

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 63 del 9 FEB. 2017

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009, e dall'art. 8 del D.Lgs. 33/2013, dal 9 FEB. 2017 e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 4 pagine e di n. 1 allegato.

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

Maria Ciuchella

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo
Milano, li _____

UOC Affari Generali e Legali
il Funzionario addetto

www.AlboPretorio.it

✓

Follow-up clinico e strumentale di pazienti con Sclerosi Sistemica sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche.

Introduzione

Le cellule staminali derivate da tessuti adulti si caratterizzano per importanti capacità proliferative e differenziative e tali proprietà hanno portato, negli ultimi decenni, ad alimentare notevoli speranze circa le loro potenzialità terapeutiche in patologie oncologiche e degenerative, incluse le patologie autoimmuni. Relativamente a queste ultime, le esperienze maggiori sono quelle relative al trapianto autologo dal momento che i rischi correlati al trapianto allogenico vengono al momento considerati eccessivamente elevati. In generale, quando si parla di trapianto autologo di cellule staminali (TCS), si fa riferimento alle cellule staminali ematopoietiche in contrapposizione al trapianto di cellule mesenchimali.

Il termine TCS indica una complessa procedura medica basata su 3 momenti critici (1). Il primo momento comprende la somministrazione di ciclofosfamide e fattori di crescita allo scopo di mobilitare le cellule ematopoietiche dal midollo nel sangue periferico e la loro successiva raccolta mediante leucoaferesi seguita dalla criopreservazione del prodotto cellulare. A questa prima fase segue quella del "condizionamento" con chemioterapia ad alte dosi e anticorpi anti-linfociti o pan-irradiazione, cui segue il trapianto vero e proprio con la reinfusione delle cellule ematopoietiche staminali. La combinazione di questi passaggi in un'unica modalità terapeutica è una procedura ben consolidata per il trattamento di patologie ematologiche maligne e non (ad es. l'anemia aplastica o l'anemia falciforme). Il TCS è stato proposto come un'opzione terapeutica efficace per le malattie autoimmuni refrattarie dopo studi condotti nell'artrite e l'encefalomielite sperimentali (2). Parallelamente a questi studi pre-clinici sono emerse osservazioni cliniche circa l'importante remissione della malattia autoimmune indotta dal trapianto allogenico fatto in pazienti con concomitanza di malattia neoplastica ematologica e appunto malattia autoimmune (3). Risultati analoghi sono stati osservati anche con il trapianto autologo considerato più sicuro e praticabile rispetto all'allogenico che richiede un donatore e soprattutto è associato al problema del rigetto e della temibile Graft versus Host Disease.

Il primo caso di Sclerosi Sistemica (SSc) rapidamente progressiva sottoposto con successo a TCS autologo è stato pubblicato nel 1997 (4). Ad oggi il TCS è considerato una buona opportunità terapeutica nei casi di SSc rapidamente e severamente progressivi, in relazione alla pessima prognosi e la mancanza di una terapia realmente efficace. Infatti, la SSc è al momento attuale la più comune patologia autoimmune nella quale viene praticato il TCS, con più di 250 reports in

letteratura (5). Tali studi confermano tutti l'efficacia del TCS nell'indurre la remissione della malattia come evidenziato dal miglioramento dello score cutaneo e dalla stabilizzazione dell'impegno viscerale, anche se rimane aperta e discutibile la problematica relativa alla mortalità correlata al trapianto. I notevoli risultati clinici ottenuti con il TCS in tutti gli studi non controllati hanno portato ad ipotizzare che la ciclofosfamide, utilizzata ad alte dosi nelle fasi di mobilizzazione e condizionamento, abbia un ruolo centrale. Da qui la necessità di studi controllati che mettessero a confronto pazienti trattati con TCS e pazienti trattati con ciclofosfamide soltanto. Al momento attuale sono stati condotti 3 studi controllati. Il primo in ordine cronologico è un trial di fase 2 denominato ASSIST (American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial) condotto su un piccolo numero di pazienti (19) ed ha mostrato la netta superiorità del TCS rispetto alla ciclofosfamide ev in boli mensili, tanto che i pazienti collocati nel braccio di trattamento con ciclofosfamide, vista l'inefficacia, sono stati trattati anch'essi con TCS con evidente miglioramento. Da sottolineare che in questo studio non è stata osservata alcuna morte e questo viene spiegato con il basso numero di pazienti arruolati, il periodo breve di follow-up e/o la selezione di pazienti con malattia relativamente di media entità (6).

L'ASTIS (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial) costituisce il 1° trial controllato di fase 3 nell'ambito delle malattie reumatiche. Dal 2001 al 2009 sono stati reclutati 156 pazienti, 79 trattati con TCS e 77 con ciclofosfamide ev in boli mensili per 12 mesi. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza priva di complicanze severe (cuore, polmoni e reni) e anche in questo caso i pazienti sottoposti a TCS mostravano un risultato in termini di sopravvivenza e di complicanze nettamente superiore al gruppo trattato con ciclofosfamide, a dispetto di una TRM del 10%. Dall'analisi di tutti i pazienti e le loro caratteristiche, emergeva inoltre che lo stato di fumatore condizionava il risultato del TCS. Il trial ha inoltre confermato l'efficacia del TCS in termini di Skin score, funzione polmonare, capacità funzionale e qualità della vita (7).

Un trial molto simile all'ASTIS è lo "Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation" (SCOT), i cui risultati non sono ancora noti. Lo SCOT differisce dall'ASTIS e dall'ASSIST per l'utilizzo nella fase di condizionamento della pan-irradiazione (Total body irradiation – TBI) e delle globuline equine anti-timociti umani (8). Per evitare o limitare la nota tossicità d'organo da TBI, in questo studio è stata utilizzata la schermatura di reni e polmoni. L'endpoint dello studio è rappresentato da uno score composito (Global Rank Composite Score – GRCS) costituito da differenti items: morte, sopravvivenza senza complicanze, FVC, modifiche del Rodnan score e dello Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ).

Scopo dello studio.

I dati disponibili suggeriscono che il trapianto autologo di staminali possa costituire una buona opzione terapeutica in pazienti attentamente selezionati. Il nostro centro, in collaborazione con il Centro Trapianti di Midollo dell'Ospedale Policlinico (Direttore Prof. Agostino Cortelezzi), e nell'ambito di un progetto europeo coordinato dall'EBMT, costituisce il centro che in Italia ha eseguito ad oggi il maggior numero di trapianti di cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da SSc. Considerando la lunga esperienza maturata, il numero ampio di pazienti trattati, abbiamo considerato l'importanza di proseguire ed approfondire tale esperienza. In particolare, rimangono ancora diverse questioni aperte circa:

- a) i risultati a lungo termine del trapianto;
- b) la possibilità di ridurre ulteriormente la mortalità correlata al trapianto mediante una selezione migliore dei pazienti con uno screening strumentale cardio-polmonare pre-trapianto più accurato;
- c) l'eventuale necessità di una terapia immunosoppressiva post-trapianto.

Bibliografia

ASST CENTRO SPECIALISTICO ORTOPEDICO
TRAUMATOLOGICO GAETANO PINILLO
Presidio G. Pini - Tel. 02.582961
Dott. Luigi Sinigaglia
(Reumatologia)
C.F. SNGUGU50C29A429D

1. Hügler T, van Laar JM. Stem cell transplantation for rheumatic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2008;10:217-27.
2. Van Bakkum DW. Experimental basis for the treatment of autoimmune diseases with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:S37-9.
3. Van Bakkum DW. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Preclinical experiments. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:201-22.
4. Tyndall A, Black C, Finke J et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet* 1997;349:254.
5. Burt R.K., Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:519-29.
6. Burt R, Shah SJ, Dill K et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
7. van Laar JM, Farge D, Sont JK et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial *JAMA* 2014;311:2490-8.
8. Clinical Trials.gov: Scleroderma: cyclophosphamide or transplantation (SCOT). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114530?term=SCOT>