



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delibera
6 2 9

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

OGGETTO: Direttive per la razionalizzazione e ottimizzazione del Sistema Regionale di Farmacovigilanza**LA GIUNTA REGIONALE**

VISTO il documento istruttorio riportato in calce alla presente deliberazione predisposto dal dirigente della P. F. Assistenza Farmaceutica dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTO il parere favorevole di cui all'articolo 16 bis della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del dirigente della P. F. Assistenza Farmaceutica e l'attestazione dello stesso che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTA la proposta del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria;

VISTO l'articolo 28 dello Statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1

DELIBERA

- a) di approvare l'articolazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza CRFV, come indicato nell'Allegato A del presente atto che costituisce parte integrante dello stesso;
- b) di dare mandato ai Direttori generali degli Enti del SSR di individuare un responsabile locale di farmacovigilanza (per l'ASUR Marche uno per Area Vasta, uno per ciascuna Azienda Ospedaliera e uno per l'INRCA) e di comunicarlo entro il 24 agosto al Direttore dell'ARS Marche;
- c) di autorizzare il dirigente della PF Assistenza Farmaceutica alla stipula della convenzione tra Regione Marche e AIFA, riportante i progetti di farmacovigilanza attiva a valenza multiregionale, secondo lo schema allegato nell'Allegato B del presente atto che costituisce parte integrante dello stesso.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

Elisa Moroni

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA

Luca Ceriscione



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delibera
6 2 9

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -**Normativa di riferimento**

- Regolamento UE 1235/2010;
- Direttiva 2010/84/UE;
- Regolamento UE di Esecuzione n. 520/2012;
- D.lgs. 281/97 (art.4);
- Legge n. 449 del 27 dicembre 1997 (art. 36, comma 14);
- D.G.R. n. 1318 del 24/11/2014;
- D.L.gs 95/2003;
- Legge regionale n. 13/2003;
- Legge regionale n. 17/2010;
- Legge regionale n. 17/2011;

Motivazioni ed esito dell'istruttoria

Le nuove normative europee in materia di farmacovigilanza entrate in vigore nel corso del 2012 (Regolamento UE 1235/2010 e Direttiva 2010/84/UE), hanno introdotto misure volte ad aumentare efficacia, rapidità e trasparenza degli interventi allo scopo di rafforzare l'intero sistema di farmacovigilanza e di potenziare le attività dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV).

Il Regolamento di Esecuzione dell'Unione Europea n. 520/2012 specifica che per operare in tale ottica è necessario avere una congrua dotazione di personale adeguatamente qualificato.

Ai sensi dell'art.4 del D.lgs. 281/97 e su proposta del Ministro della Salute, lo scorso 26 settembre 2013, è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, l'Accordo concernente la ridefinizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di *farmacovigilanza attiva* e la ripartizione delle risorse per il biennio 2010-2011 di cui all'art. 36, comma 14, della legge n. 449 del 27 dicembre 1997.

In recepimento delle nuove norme europee e a seguito della stipula dell'Accordo che ha reso disponibili per la Regione Marche le risorse relative agli anni 2010 e 2011, con la D.G.R. n. 1318 del 24/11/2014 la Giunta regionale ha deliberato di potenziare il CRFV istituito con la DGR 1135/2011 e la DGR 1365/2011.

In attuazione della succitata D.G.R. n. 1318/2014, si delibera che l'articolazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza (Allegato A).

Contestualmente, si rende necessario rimodulare la rete regionale di farmacovigilanza ai sensi del D.L.gs 95/2003 e del nuovo riassetto regionale (Legge n. 13/2003 e s.m. e i.) con l'individuazione di un Responsabile locale della FV per ogni Area Vasta, Azienda Ospedaliera e per l'INRCA.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delibera
6 2 9

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Pertanto il Direttore Generale dell'ASUR, opportunamente supportato dai Direttori di Area Vasta, i Direttori Generali delle Aziende Ospedaliere e dell'INRCA, dovranno nominare entro il 18 agosto 2015, un Responsabile locale per la farmacovigilanza e darne comunicazione al Direttore dell'ARS.

La succitata D.G.R. n. 1318/2014 dava, altresì, mandato all'Agenzia Regionale Sanitaria di predisporre progetti a valenza regionale e nazionale o multiregionale da sviluppare all'interno delle linee di indirizzo individuate per la realizzazione dei programmi di farmacovigilanza.

Riguardo i progetti a valenza nazionale o multiregionale, in data 10 febbraio si è tenuto presso la sede dell'AIFA l'incontro tra i rappresentanti delle Regioni per la presentazione dei progetti proposti e ritenuti finanziabili (quota 30% del fondo residuo 2010-2011).

A seguito di richiesta da parte di AIFA di adesione ai progetti multiregionali, trasmessa con e-mail del 25.03.2015, la P.F. Assistenza Farmaceutica ha comunicato all'Agenzia, stesso mezzo (Nota Prot. 3628 del 31.03.2015), l'adesione ai 5 progetti di seguito descritti:

1. Valutazione dell'utilizzo di farmaci biologici nel paziente oncologico (Regione capofila Sardegna)

Il progetto ha l'obiettivo generale di valutare l'utilizzo dei farmaci biologici nella reale pratica clinica, in termini di prevalenza d'uso e della spesa totale che la fornitura di questi farmaci comporta. Saranno, inoltre, valutati: i) l'aderenza dell'utilizzo rispetto alle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ii) l'incidenza di eventi avversi e i relativi predittori, iii) la sopravvivenza generale (overall survival), la sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival) e i relativi predittori, iv) il confronto di efficacia (*effectiveness*) tra diversi regimi terapeutici v) il profilo di costo-efficacia. Le suddette valutazioni saranno confrontate con i dati disponibili in letteratura, soprattutto con quelli provenienti dai clinical trials, per verificare se riflettono quelli della reale pratica clinica, in particolar modo per quanto riguarda i pazienti esclusi dai trials (ad esempio i pazienti anziani e quelli con comorbidità).

2. Sorveglianza attiva in farmacovigilanza attraverso un portale web curato, data mining e analisi semantica di contenuti generati dagli utenti dei social media (Active pharmacovigilance surveillance through a curated web portal, data mining and semantic analysis of social media's user-generated contents) (PHARMALERT) (Regione capofila Toscana)

Questo studio prevede la creazione di un portale web curato e validato di consulenza e assistenza in tempo reale sulla terapia farmacologica con l'obiettivo di realizzare un motore semantico in grado di scandagliare il web e in particolare i social media per l'individuazione e la validazione di segnali ADR e altre informazioni relative alla terapia farmacologica, realizzare un portale multi-regionale di consulenza e assistenza alla terapia farmacologica con funzioni di assistenza intelligente e in tempo reale all'utente, migliorare la qualità e la velocità di generazione dei feedback.

Il sistema informatizzato sarà integrato con il database delle segnalazioni SmART-ADR 2.0, in grado di raccogliere le segnalazioni di ADR provenienti dagli operatori sanitari dialogando con i principali sistemi di gestione delle cartelle cliniche elettroniche (es. Millewin e First Aid) e di produrre in maniera semi-automatica una risposta di ritorno al segnalatore. Il sistema PharmAlert sarà in grado di addestrarsi continuamente nel riconoscimento delle potenziali ADR raccolte sul web utilizzando le



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delibera
629

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

segnalazioni inserite in SmART-ADR 2.0, inoltre contribuirà a popolare SmART-ADR 2.0 con le segnalazioni di presunta ADR raccolte dalla rete, incrementando così la sua intelligenza nella generazione dei feedback al segnalatore.

3. Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamenti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci – lo studio TYRION. (Anticoagulant Therapy in patient with atrial fibrillation and the Risk of bleeding: periodic analysis using hospital discharge records and drug consumption data – the TYRION study) (Regione capofila Toscana)

Studio caso-controllo per valutare il rischio di episodi di sanguinamento grave associato al trattamento con warfarin rispetto alla classe dei NAO. I casi saranno costituiti da pazienti per i quali sono disponibili i dati di un ricovero con diagnosi primaria o secondaria di sanguinamento e una diagnosi secondaria di fibrillazione atriale. Per ciascun caso saranno individuati da 1 a più controlli con diagnosi primaria o secondaria di fibrillazione atriale, selezionati nello stesso CS e nello stesso periodo, dello stesso sesso e della stessa età ± 10 anni. La data di ricovero sarà considerata come data indice. Inoltre, sarà valutata l'aderenza alla terapia con NAO in un sottogruppo di pazienti appositamente reclutato presso i centri TAO (claim dataset), con particolare riferimento a come l'aderenza modifichi il rischio di sanguinamenti.

4. Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino (Regione capofila Veneto)

Il progetto ha lo scopo di incrementare la segnalazione di AEFI da parte dei cittadini. Nello studio saranno inclusi tutti i vaccinati che vorranno aderire e gli eventi saranno rilevati mediante un "diario vaccinale" che sarà affiancato ad un sistema di rilevazione via SMS. Le schede di segnalazione raccolte potranno essere inviate al RLFV o direttamente al CRFV.

5. Rete Regionale di Farmacie attive in Farmacovigilanza (Progetto VIGIRETE) (Regione capofila Veneto)

Vigirete è una rete di farmacie operanti nel campo della FV in diretta comunicazione con il centro di FV e fra di loro su alcune problematiche inerenti il farmaco e il suo uso, sviluppata con l'intento di educare i farmacisti alla segnalazione delle ADR in farmacia, aumentare l'informazione dei cittadini in merito alla possibilità e l'importanza della segnalazione di ADR, garantire al cittadino la presenza e assistenza qualificata del farmacista al proporsi di un problema da farmaco, implementare il rapporto di fiducia e l'interazione tra farmacista e cittadino.

A chiusura dell'istruttoria sui progetti multiregionali, AIFA ha trasmesso la bozza di Convenzione per il seguito di competenza. (Allegato B), pertanto si ritiene opportuno autorizzare il dirigente della PF Assistenza Farmaceutica alla stipula della convenzione tra Regione Marche e AIFA.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delibera
629

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Sulla base delle indicazioni riportate nelle motivazioni del presente documento istruttorio, si propone alla Giunta regionale:

- a) di approvare l'articolazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza CRFV, come indicato nell'Allegato A del presente atto che costituisce parte integrante dello stesso;
- b) di dare mandato ai Direttori generali degli Enti del SSR di individuare un responsabile locale di farmacovigilanza (per l'ASUR Marche uno per Area Vasta, uno per ciascuna Azienda Ospedaliera e uno per l'INRCA) e di comunicarlo entro il 24 agosto al Direttore dell'ARS Marche;
- c) di autorizzare il dirigente della PF Assistenza Farmaceutica alla stipula della convenzione tra Regione Marche e AIFA, riportante i progetti di farmacovigilanza attiva a valenza multiregionale, secondo lo schema allegato nell'Allegato B del presente atto che costituisce parte integrante dello stesso.

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO
Stefano Sagratella**PARERE DEL DIRIGENTE DELLA P. F. ASSISTENZA FARMACEUTICA**

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo di legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione.

Attesta inoltre che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della regione.

Il dirigente della P. F. Assistenza Farmaceutica

Stefano Sagratella**PROPOSTA DEL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA**

Il sottoscritto propone alla Giunta regionale l'adozione della presente deliberazione.

IL DIRETTORE

(Enrico Bordini)

La presente deliberazione si compone di 38 pagine, di cui 33 di allegati

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
Elia Moroni

ALLEGATO ALLA DELIBERA
N° 1 6 2 9 DEL - 3 AGO 2015

ALLEGATO A

RUOLO	FUNZIONI
Responsabile Regionale e Referente Regionale del centro: P.F. Assistenza Farmaceutica	Coordinamento dei progetti di Farmacovigilanza regionali e nazionali
Responsabile Scientifico: Farmacista	Coordinamento operativo delle attività di Farmacovigilanza regionali e nazionali
N. 2 Farmacisti con contratto di collaborazione	Supporto ai responsabili locali di farmacovigilanza per l'inserimento dei dati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Verifica delle segnalazioni inserite nella Rete nella propria regione, con particolare riferimento al controllo della codifica e qualità del dato. Supporto alle strutture sanitarie per codifica ed informazione di ritorno. Causality assessment. Analisi dei segnali. Monitoraggio delle segnalazioni, analisi dei dati con elaborazione di report per la valutazione dell'andamento delle segnalazioni. Formazione dei Responsabili locali di Farmacovigilanza. Promozione di progetti collaborativi con altri partner quali ad esempio Università, Centri di Ricerca, AIFA, Ministero della Salute, Istituto superiore di Sanità, Gruppi di area specialistica, Società scientifiche. Definizione, coordinamento e monitoraggio di progetti di farmacovigilanza attiva. Produzione report specifici sull'uso dei farmaci sul territorio regionale. Attività di sensibilizzazione e di informazione per i cittadini e per il personale sanitario in materia di farmacovigilanza, farmaco-economia, farmaco-utilizzazione ed uso sicuro dei farmaci, con particolare attenzione ai farmaci nuovi ed innovativi. Monitoraggio dei consumi. Attività di Health Technology Assessment sui farmaci, per l'inserimento nel Prontuario Terapeutico Regionale.
N.. 1 Statistico con contratto di collaborazione	Collaborazione all'analisi periodica del dato di segnalazione inserito in Rete: elaborazione di report per la valutazione dell'andamento delle segnalazioni. Analisi statistiche ed epidemiologiche. Estrapolazione ed elaborazione dei dati di consumo dei medicinali. Costruzione di indicatori diretti al monitoraggio delle prescrizioni, all'appropriatezza farmaceutica ed al contenimento della spesa. Analisi dei dati in studi di farmacoepidemiologia. Raccolta, monitoraggio ed elaborazione di dati epidemiologici e di spesa farmaceutica.
N. 1 Amministrativo	Attività amministrative di supporto



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

CONVENZIONE

IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA A NORMA DELL'ART.1, COMMA 819, DELLA LEGGE 27 DICEMBRE 2006, N.296 AVENTE AD OGGETTO L'EROGAZIONE DELLA QUOTA DEL 30% DEI FONDI DISPONIBILI PER GLI ANNI 2010 E 2011, DESTINATI ALLE REGIONI PER LE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA, PER LA REALIZZAZIONE DEI PROGETTI MULTIREGIONALI, IN ATTUAZIONE DELL'ACCORDO STATO REGIONI DEL 26 SETTEMBRE 2013.

TRA

l'Agenzia Italiana del Farmaco, C.F. 97345810580 P.I. 08703841000, di seguito indicata come Aifa, nella persona del Direttore Generale, Prof. Luca PANI, nato a Cagliari, il 26 ottobre 1960, e, per la carica, legale rappresentante dell'AIFA, giusta i poteri conferiti dal decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali in data 8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al Registro "Visti Semplici", fg. n. 1282, domiciliato presso la sede unica in Roma, Via dei Tritone n. 181;

E

la Regione Marche, C. F. n. ____ – P.IVA. n. ____ rappresentata dal dott. ____, nato a ____, il ____ in qualità di ____, il quale interviene nella presente convenzione in virtù della Deliberazione della Giunta Regionale n. ____;

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

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

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

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

VISTO il Decreto n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze in data 20 settembre 2004 (ai sensi del comma 13 dell'art. 48 sopra citato), recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia;

VISTO il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di amministrazione dell'Agenzia con delibera 6 novembre 2014, n. 41 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 22 del 28 gennaio 2015;

VISTO il Regolamento di contabilità dell'AIFA;

VISTO il Decreto del Ministro della Salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio, al Registro "Visti Semplici", foglio n. 1282 in data 14 novembre 2011, con il quale è stato nominato il Professore Luca Pani in qualità di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTI, altresì, i commi 8 e 19, lett. b) dell'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, sopra citato, che individuano le fonti di finanziamento con cui far fronte per l'attuazione del programma di farmacovigilanza attiva, tramite strutture individuate dalle Regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei Medici di Medicina generale e dei Pediatri di libera scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categorie e le Società scientifiche pertinenti e le Università;

VISTO l'articolo 129, comma 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 che stabilisce che il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'Agenzia;

VISTO l'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che prevede che Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano, in attuazione del principio di leale collaborazione e nel perseguimento di obiettivi di funzionalità, economicità ed efficacia dell'azione amministrativa, possono concludere in sede di Conferenza Stato - Regioni accordi, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge finanziaria 27 dicembre 2006, n. 296 (legge finanziaria per il 2007) ed in particolare l'articolo 1, comma 819, che rimette in sede di Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della salute, la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'Aifa e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse disponibili di cui all'art. 36,



comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 confluite nel bilancio dell'Agenzia italiana del farmaco;

VISTI i documenti di bilancio dell'Agenzia per gli anni 2010 e 2011;

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, Rep. Atti n. 138/CSR del 26 settembre 2013, stipulato ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, su proposta del Ministro della salute, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'Aifa e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 per gli anni 2010 e 2011;

VISTI, in particolare, l'art. 4, comma 3 dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013 citato e il punto 7, comma 3 dell'Allegato A al medesimo Accordo, concernenti le modalità di erogazione dei fondi regionali per la farmacovigilanza disponibili ed acquisiti al bilancio ordinario dell'Agenzia per gli anni 2010 e 2011, secondo le rispettive tabelle di ripartizione allegate al medesimo Accordo;

VISTA la determinazione del Direttore Generale dell'Aifa n. 1046 del 19 novembre 2013, con cui è stata disposta, in sede di prima applicazione del predetto Accordo, l'erogazione di una quota fissa del fondo disponibile per ciascuno degli anni 2010 e 2011 pari ad € 50.000 (cinquantamila/00) per ogni singola Regione e di una tranche, a titolo di acconto, pari al 40%, ripartita su base capitaria, destinate ad assicurare l'immediata continuità delle attività regionali di farmacovigilanza e per l'attivazione/mantenimento dei CRFV ovvero per il potenziamento delle attività di farmacovigilanza sul territorio;

VISTO il verbale del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA n. 1 della seduta del 30/01/2015 dal quale emerge parere favorevole con riferimento ai principi proposti per il finanziamento dei Fondi di Farmacovigilanza 2010/2011;

PREMESSO

- che la Regione Marche, in risposta all'Avviso alle Regioni pubblicato dall'Aifa, sul proprio sito istituzionale, in data 15/04/2014 recante prot. n. FV-41206/P, ha fatto richiesta di adesione a n. 5 progetti multiregionali che vedono capofila le Regioni Sardegna, Toscana e Veneto;
- che i predetti progetti sono stati ritenuti idonei al finanziamento dall'Aifa, nell'osservanza delle specifiche linee di indirizzo definite con il predetto Accordo Stato-Regioni e dell'Avviso alle Regioni, ricevendo positivo accoglimento quelli descritti nei disciplinari tecnici allegati alla



presente Convenzione, ai fini della stipulazione di apposita convenzione con l'Aifa da finanziare, nel rispetto dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013 citato in epigrafe, mediante le risorse del fondo di farmacovigilanza per gli anni 2010 e 2011, mediante l'erogazione delle pertinenti quote regionali del 30% e del 30%, corrispondenti a complessivi € 194.295,27 (centonovantaquattromiladuecentonovantacinque/27), calcolati al netto delle risorse già erogate dall'Aifa in prima applicazione, in virtù della determinazione direttoriale n. 1046 del 19 novembre 2013 sopra citata, nonché della quota del 5% sul fondo disponibile al bilancio dell'Agenzia;

Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate

si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1

Premesse

1. L'epigrafe, le premesse e l'allegato, che include n. 5 adesioni ai progetti multiregionali proposto dalle Regioni Sardegna Toscana e Veneto, sono parte integrante ed essenziale della presente Convenzione. Per quanto in essi non espressamente previsto, si applicano le disposizioni del Codice Civile e delle vigenti norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

Art. 2

Oggetto

1. Nel rispetto delle linee di indirizzo sancite dall'Accordo Stato-Regioni nella seduta del 26 settembre 2013 e per il raggiungimento degli scopi indicati in premessa, attraverso la presente Convenzione le parti definiscono la realizzazione dei progetti di farmacovigilanza attiva presentati dalla Regione Marche ed approvati dall'Aifa. In particolare:

ADESIONE A PROGETTI MULTIREGIONALI (Totale progetti 5 , di cui fondi FV disponibili al netto delle risorse già erogate € 194.295,27)

- "Valutazione dell'utilizzo di farmaci biologici nel paziente oncologico" (Regione capofila Sardegna) (costo del progetto € 43.000,00);
- "Sorveglianza attiva in farmacovigilanza attraverso un portale web curato, data mining e analisi semantica di contenuti generati dagli utenti dei social media (Active pharmacovigilance surveillance through a curated web portal, data mining and semantic analysis of social media's user-generated contents) (PHARMALERT)" (Regione capofila Toscana) (costo del progetto € 60.000,00);
- "Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamenti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci - lo studio TYRION. (Anticoagulant Therapy in patient with atrial fibrillation and the Risk of bleeding:



periodic analysis using hospital discharge records and drug consumption data- the TYRION study)” (Regione capofila Toscana) (costo del progetto € 35.000,00);

- “Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino” (Regione capofila Veneto) (costo del progetto € 25.000,00);
- “Rete Regionale di Farmacie attive in Farmacovigilanza (Progetto VIGIRETE)” (Regione capofila Veneto) (costo del progetto € 30.000,00).

2. Le linee operative, gli obiettivi e la tempistica dei progetti di cui al comma 1 sono meglio descritti nei disciplinari tecnici allegati alla presente Convenzione.

Art. 3

Efficacia e Durata

1. La Convenzione, non tacitamente rinnovabile, ha efficacia a partire dalla data dell’ultima sottoscrizione ed è commisurata all’esecuzione dei progetti di cui all’art. 2 e comunque la sua durata non può essere superiore a n. 3 (tre) anni.

Art. 4

Obblighi della Regione

1. La Regione si impegna allo svolgimento dei progetti di farmacovigilanza attiva, oggetto della presente Convenzione, utilizzando la propria struttura organizzativa ovvero le strutture sanitarie dislocate sul territorio trasferendovi tempestivamente il finanziamento dei progetti di cui al precedente art. 2 e comunque non oltre 120 giorni.

2. Entro e non oltre sei mesi dalla stipulazione della presente Convenzione e, successivamente, entro i 60 giorni dalla data di ultimazione di ogni singolo progetto, la Regione provvederà a trasmettere all’Agenzia, per ciascun di essi, un rapporto semestrale ed uno finale sulle attività svolte, che contengano l’indicazione dei risultati conseguiti e dei costi effettivamente sostenuti.

3. Il rapporto finale di ogni singolo progetto dovrà includere il rationale, gli obiettivi, gli indicatori per la valutazione dell’esito ed i risultati raggiunti, al fine di rendere pubblici i risultati conclusivi dello studio sul sito web dell’AIFA.

Art. 5

Monitoraggio

1. La Regione individua quale Responsabile tecnico-scientifico dei progetti di cui all’art. 2 il dott. ____ (C.F. ____ - PEC regione.marche.assistenzafarmaceutica@emarche.it), che garantirà il collegamento operativo con l’Agenzia, nel rispetto degli indirizzi e delle indicazioni da questa fornite e secondo quanto definito nei disciplinari tecnici.



2. Il Responsabile tecnico-scientifico della Regione provvederà, altresì, al coordinamento dei progetti e alla verifica dello stato di avanzamento degli stessi.

3. Il Responsabile tecnico-scientifico della Regione si riserva la facoltà di nominare un suo sostituto in caso di assenza o impedimento.

4. L'Agenzia individua nella persona del dirigente dell'Ufficio di Farmacovigilanza p.t., quale referente incaricato del Monitoraggio dei progetti, che potrà essere realizzato, ai sensi dell'art. 5 dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013, anche attraverso, questionari, partecipazione a riunioni organizzate dall'Agenzia e, in casi specifici, mediante visite in situ, presso la Regione, il CRFV della Regione Marche, gli assessorati ecc., al fine di verificare lo stato di avanzamento dei progetti.

Art. 6

Finanziamento e modalità di erogazione

1. Per il finanziamento dei progetti di cui al precedente art. 2, la Regione riceverà un contributo pari e non superiore ad € 194.295,27 (centonovantaquattromiladuecentonovantacinque/27), calcolato sul fondo di farmacovigilanza per gli anni 2010 e 2011, al netto delle risorse già erogate in virtù della determinazione direttoriale n. 1046 del 19 novembre 2013 sopra citata, nonché della quota del 5% sul fondo disponibile al bilancio dell'Agenzia.

2. Nel rispetto dell'art. 4 e dei punti 7.3 dell'Allegato A dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013, le modalità di erogazione del finanziamento di cui al comma 1 sono le seguenti:

a. una tranche, che ammonta ad € 194.295,27 (centonovantaquattromiladuecentonovantacinque/27), pari al 30% del fondo medesimo per gli anni 2010 e 2011, al netto della quota AIFA del 5%, verrà erogata all'atto della stipulazione della presente Convenzione per essere impiegata per la realizzazione dei progetti di valenza nazionale o multi regionale.

3. Come previsto dall'art. 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013 la quota del 5% del fondo di farmacovigilanza per gli anni 2010 e 2011 rimane al bilancio dell'Agenzia per l'eventuale copertura delle spese di coordinamento dei progetti multi regionali, che potrà essere garantita, tenuto conto delle esigenze rappresentate dalle Regioni richiedenti, mediante apposito atto di finanziamento.

Art. 7

Destinazione del finanziamento



1. Il finanziamento di cui all'art. 6 dovrà essere destinato esclusivamente a finanziare i progetti di farmacovigilanza oggetto della presente Convenzione e non potrà superare gli importi ivi indicati. Eventuali esuberi di spesa derivanti dalla realizzazione dei progetti in questione saranno sostenuti esclusivamente con le risorse proprie della Regione Marche.

2. Le Parti possono concordare, per iscritto, eventuali variazioni delle attività previste qualora fosse necessario per l'ottimale conseguimento degli obiettivi.

Art. 8 **Impossibilità sopravvenuta**

1. In caso di impossibilità sopravvenuta, totale o parziale, di realizzare uno o più progetti di cui all'art. 2 ovvero in ogni altro caso di mancata realizzazione totale o parziale degli stessi o degli obiettivi in essi dichiarati, riscontrata anche dall'Aifa in sede di monitoraggio, la Regione dovrà sottoporre all'Aifa stessa, ai fini della approvazione, uno o più nuovi progetti che risultino idonei a realizzare gli obiettivi programmati nei precedenti progetti in tutto o in parte non realizzati. Fino alla realizzazione degli obiettivi programmati con i progetti di cui all'art. 2, la Regione non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti a carico dell'Aifa.

Art. 9 **Utilizzabilità dei dati raccolti**

1. La Regione Marche garantisce all'AIFA il diritto alla utilizzazione, diffusione e pubblicazione dei risultati conseguiti e dei dati raccolti nell'ambito dei progetti approvati e finanziati dall'Aifa. In tal caso AIFA provvede a darne comunicazione alla Regione Marche e a citare il nominativo del Responsabile Scientifico del progetto.

Art. 10 **Trattamento dei dati personali**

1. La Regione garantisce sin d'ora che il trattamento dei dati personali, comunque effettuati nell'ambito delle attività relative ai progetti di cui all'art. 2, avverrà nel rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy), previa predisposizione delle misure di sicurezza ivi previste.

2. La Regione dichiara che le operazioni di trattamento dati, sia su supporti cartacei che attraverso modalità automatizzate, saranno svolte da personale appositamente designato "Incaricato del trattamento" ed edotto in merito alle responsabilità derivanti dalla violazione delle disposizioni del Codice Privacy, garantendo agli interessati l'esercizio dei diritti loro conferiti dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003.

Art. 11



Riservatezza e codice di condotta

1. Le Parti si impegnano a non divulgare dati e informazioni aventi carattere di riservatezza raccolti durante l'attività oggetto della presente Convenzione per scopi diversi da quelli necessari alla realizzazione delle predette attività.

2. Le parti si impegnano reciprocamente a far osservare ai propri collaboratori gli obblighi di condotta previsti dal D.P.R. 16 aprile 2013, n. 62, Regolamento recante codice di comportamento dei dipendenti pubblici, pubblicato nella Gazzetta Uff. 4 giugno 2013, n. 129, nonché i codici di comportamento adottati dalle singole amministrazioni, in attuazione degli artt. 54, comma 5, D.Lgs. 165/2001 e 1, comma 44, L. 190/2012.

Art. 12

Foro competente

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

Art. 13

Registrazione

1. La presente Convenzione è soggetta a registrazione in caso d'uso, ai sensi degli artt. 5 e 39 del decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 1986, n. 131.

2. Le eventuali spese di registrazione sono a carico della Parte che richiede la registrazione.

La presente Convenzione è sottoscritta dalle parti tramite firma digitale, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, n. 13 (tredici) articoli, n. 5 (cinque) Allegati e consta di _____ (_____) pagine.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per l'Aifa Italiana del Farmaco

Per la Regione _____

Il Direttore Generale

(Luca Pani)

_____ (_____)

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 1341 cod. civ., _____ dichiara di accettare tutte le condizioni e i patti contenuti nella presente Convenzione e di aver particolarmente considerato quanto stabilito e convenuto con essa. In particolare, dichiara di approvare specificatamente le clausole e le condizioni di seguito elencate:



- Art. 4: Obblighi della Regione;
Art. 5: Svolgimento delle attività;
Art. 6: Finanziamento e modalità di erogazione;
Art. 13: Riservatezza e codice di condotta;
Art. 14: Foro competente;
Art. 15: Registrazione.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Per la Regione Marche

(_____)

Allegati:

- 1) Allegato tecnico del progetto "Valutazione dell'utilizzo di farmaci biologici nel paziente oncologico" (Regione capofila Sardegna);
- 2) Allegato tecnico del progetto Sorveglianza attiva in farmacovigilanza attraverso un portale web curato, data mining e analisi semantica di contenuti generati dagli utenti dei social media (Active pharmacovigilance surveillance through a curated web portal, data mining and semantic analysis of social media's user-generated contents) (PHARMALERT)" (Regione capofila Toscana);
- 3) Allegato tecnico del progetto "Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamenti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci - lo studio TYRION. (Anticoagulant Therapy in patient with atrial fibrillation and the Risk of bleeding: periodic analysis using hospital discharge records and drug consumption data- the TYRION study)" (Regione capofila Toscana);
- 4) Allegato tecnico del progetto "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino" (Regione capofila Veneto);
- 5) Allegato tecnico del progetto "Rete Regionale di Farmacie attive in Farmacovigilanza (Progetto VIGIRETE)" (Regione capofila Veneto).



Allegato B

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11

REGIONE: **Sardegna**

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

nome: Giovanni

cognome: Corrao

struttura d'appartenenza: Università degli Studi Milano Bicocca

funzione: Professore ordinario presso dipartimento di statistica e metodi quantitativi

indirizzo:

telefono: (+39) 02.6448 5801 (+39) 02.6448 5854

fax:

e-mail: giovanni.corrao@unimib.it

Inserire anche un breve CV (max 500 parole) allegato

TITOLO DEL PROGETTO

Valutazione dell'utilizzo di farmaci biologici nel paziente oncologico

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare)

*Pazienti oncologici

RAZIONALE DELLO STUDIO

Descrivere il razionale dello studio, prendendo in considerazione i seguenti punti:

- Breve revisione delle evidenze disponibili sull'argomento riguardante lo studio
- Motivazioni per cui è necessario condurre lo studio
- Cosa aggiunge lo studio a quanto già noto sul tema.

Negli ultimi anni, grazie ad una crescente conoscenza dei processi che coinvolgono lo sviluppo dei tumori, sono stati introdotti nella cura dei pazienti oncologici una nuova classe di farmaci, i cosiddetti farmaci biologici [1]. Sono così chiamati perché imitano sostanze presenti nell'organismo, ma sono prodotti in laboratorio. Fanno parte delle terapie mirate, cioè quelle terapie che agiscono in modo selettivo solo sulle cellule coinvolte nel processo di sviluppo, crescita e diffusione dei tumori.

Lo studio di questi farmaci ha sollevato preoccupazioni sul loro utilizzo rispetto alle terapie tradizionali. Lo scarso numero di clinical trials di fase III condotti per la valutazione dei farmaci biologici richiede un'attenta valutazione del loro effettivo valore aggiunto. Inoltre, dati gli elevati costi rispetto alle terapie tradizionali, è importante valutare se i benefici in termini di efficacia sono compensati dagli alti costi [2]. Un altro punto critico riguarda la sicurezza di questi farmaci, in quanto alcuni studi hanno dimostrato la loro tossicità [3,4].

Riferimenti

- [1] Apolone G, Joppi R, Bertele V, Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer* 2005; 93(5):504-9
- [2] Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325(7358): 269-71
- [3] Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(1): 14-25
- [4] Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4865-73
- [5] Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. External adjustment for unmeasured confounders improved drug-outcome association estimates based on health care utilization data. *J Clin Epidemiol* 2012 Nov;65(11):1190-9
- [6] Scotti L, Arfè A, Zambon A, Merlino L, Corrao G. Cost-effectiveness of enhancing adherence with oral bisphosphonates treatment in osteoporotic women: an empirical approach based on healthcare utilisation databases. *BMJ Open* 2014;4:e003758

OBIETTIVI

Descrivere i seguenti punti:

- Obiettivo primario dello studio: l'aderenza dell'utilizzo rispetto alle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
- Obiettivo secondario dello studio: il confronto di efficacia (effectiveness) tra diversi regimi terapeutici e il

profilo di costo-efficacia

L'obiettivo generale è valutare l'utilizzo dei farmaci biologici nella reale pratica clinica, in termini di prevalenza d'uso e della spesa totale che la fornitura di questi farmaci comporta.

Saranno, inoltre, valutati: i) l'aderenza dell'utilizzo rispetto alle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ii) l'incidenza di eventi avversi e i relativi predittori, iii) la sopravvivenza generale (overall survival), la sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival) e i relativi predittori, iv) il confronto di efficacia (*effectiveness*) tra diversi regimi terapeutici v) il profilo di costo-efficacia. Le precedenti valutazioni saranno confrontate con i dati disponibili in letteratura, soprattutto con quelli provenienti dai clinical trials, per verificare se i dati derivanti dai clinical trials riflettono quelli della reale pratica clinica, in particolar modo per quanto riguarda i pazienti esclusi dai trials (ad esempio i pazienti anziani e quelli con comorbidità).

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Descrivere gli indicatori utilizzati per la valutazione degli esiti

- Aumento del numero e della qualità delle segnalazioni rispetto agli anni precedenti.
- Individuazione dei farmaci ai quali corrisponde il maggior numero di segnalazioni gravi.
- Percentuale degli eventi considerati "evitabili" rispetto al totale delle ADR osservate.

MATERIALI E METODI

Descrivere i seguenti punti:

- Strutture coinvolte nello studio, caratteristiche organizzative e metodologiche del progetto, ecc

Direzione Generale della Sanità

Saranno utilizzati i dati provenienti dai database sanitari elettronici della Regione Sardegna. Le differenti fonti di informazione saranno collegate tra di loro tramite record linkage deterministico per ciascun individuo utilizzando un codice anonimo personale univoco. In questo modo, sarà possibile ricostruire l'intero percorso dei singoli cittadini attraverso le prestazioni sanitarie ad essi fornite dal Servizio Sanitario Regionale.

I database utilizzati saranno: i) l'anagrafe assistiti, che riporta i dati anagrafici di tutti gli assistiti dal sistema sanitario regionale, ii) il File F e il CMO, in cui sono registrate tutte le prescrizioni di farmaci erogati tramite farmacie ospedaliere (farmaci in fascia H), iii) le prescrizioni farmaceutiche di farmaci rimborsati in fascia C erogate dalle farmacie territoriali, iv) le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), contenente informazioni cliniche relative a tutti i ricoveri (sia ordinari che day-hospital), v) le prestazioni ambulatoriali, compresi anche gli esami di laboratorio, non eseguite in regime di ospedalizzazione ordinaria o in day hospital erogate da ambulatori e laboratori pubblici o privati convenzionati.

Il disegno dello studio sarà di coorte, osservazionale, retrospettivo.

L'incidenza degli eventi avversi e la sopravvivenza saranno stimati tramite il metodo di Kaplan-Meier. L'effetto dei potenziali predittori sarà stimato attraverso un modello di Cox e sarà espresso di termini di hazard ratio. Per investigare l'impatto di alcune caratteristiche non misurabili attraverso i database elettronici, saranno utilizzate tecniche di sensitivity analysis (ad esempio Monte Carlo sensitivity analysis [5]). Il profilo di costi efficacia sarà

valutato mediante la stima dell'incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ovvero del costo aggiuntivo che il Servizio Sanitario Regionale deve sostenere per ottenere un'unità di beneficio (ad esempio un decesso evitato) grazie al regime terapeutico più complesso e costoso (ovvero mediante un ciclo terapeutico con farmaci biologici rispetto alla chemioterapia tradizionale). A tal fine verrà utilizzata una procedura empirica messa a punto con lo scopo di estrarre dai database amministrativi regionali tutte le informazioni utili alla stima dell'ICER [6].

RISULTATI ATTESI

Descrivere i risultati attesi e l'impatto sulla pratica clinica

Il progetto permetterà di dare una descrizione dettagliata dell'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento dei pazienti oncologici nella reale pratica clinica. Attraverso un confronto con le indicazioni AIFA, sarà possibile identificare gli utilizzi off-label dei farmaci e capire le abitudini prescrittive dei medici, anche in relazione ai singoli centri ospedalieri. In conclusione, lo studio fornirà rilevanti informazioni sia a livello clinico che regolatorio su questi farmaci. I risultati ottenuti potranno essere utilizzati dai medici, e dagli organi regionali di pianificazione sanitaria per le scelte di carattere clinico e di sanità pubblica.

DURATA DEL PROGETTO

Indicare la durata complessiva del progetto (in anni) in relazione al finanziamento richiesto

Un anno

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 70.000,00

l'ammontare del finanziamento richiesto dovrà essere riferito al costo complessivo del progetto indipendentemente dalla durata dello stesso.

Dettaglio costi:

- Personale non dipendente: 1 contratti: € 50.000,00
- Attrezzature: 8.000,00
- Servizi:
- Materiali di consumo: € 2.000,00
- Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc. € 10.000,00
- Altri: specificare in modo dettagliato motivando la spesa

Allegato B

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11

REGIONE: TOSCANA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Prof. Alessandro Mugelli

Direttore del Dipartimento di Neurofarba (Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino), Università di Firenze. Viale Pieraccini 6, 50139, Firenze. Tel. 055 4271264 Fax. 055 4271280. alessandro.mugelli@unifi.it

Curriculum Vitae

Luogo e data di nascita: Firenze, 24 gennaio 1949

Cittadinanza: Italiana

Codice Fiscale: MGLLSN49A24D6120

Alessandro Mugelli è laureato in Scienze Biologiche (1971) e in Medicina e Chirurgia (1977). Professore di Farmacologia dal 1986, è Ordinario di Farmacologia nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze dal 1 novembre 1992.

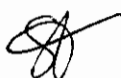
Attualmente ricopre i seguenti incarichi:

Direttore del Dipartimento NEUROFARBA (2013- oggi).

Presidente del Comitato della Biblioteca Biomedica (2010-2014); Responsabile SOD di Farmacologia Applicata; Presidente del Comitato Etico Regionale Pediatrico (2013- oggi); Membro del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinico Farmacologica dell'Area Vasta Sud Est; Membro del CDA della Fondazione Alitti; Esperto italiano accreditato all'EMA; Membro della Giunta e della segreteria scientifica dell'Istituto Nazionale Ricerche Cardiovascolari; Componente della sottocommissione Farmacovigilanza della Regione Toscana; Contact person dell'Area Aritmie dell'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri); Componente del Nucleo del Gruppo di Studio Farmacologia Clinica Cardiovascolare.

E' stato:

Direttore del Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica (2007-2010; 2010-2013); Presidente del corso di laurea in Medicina e Chirurgia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Firenze (2001-2007); Direttore del Centro Interuniversitario di Medicina Molecolare e Biofisica Applicata (2000-2006); Consigliere e Segretario (1999-2003) del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia; Responsabile Sezione di Farmacologia Clinica della SIF (2007-2009; 2009-2011); Presidente della Fondazione DEI Onlus della Società Italiana di Farmacologia (2003-2007); Co-chairman, (1996-1998) e Chairman (1998-2000) dello Working Group of Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology; Coordinatore del gruppo di studio "Elettrofisiologia della cellula miocardica" della Società Italiana di Cardiologia (2007-2010); Editor del British Journal of Pharmacology (2006-2010); vicepresidente e responsabile della segreteria scientifica del Comitato Etico della sperimentazione Clinica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (fino al luglio 2013); Membro del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinico Farmacologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese (fino al luglio 2013); Consigliere Comunale nel comune di Fiesole (2008-2013); Membro dello Working Group Geriatrico dell'AIFA; Segretario del comitato scientifico della Fondazione Alitti; Coordinatore dei Masters Associato di Farmacovigilanza e Master Toscano di



14

Farmacovigilanza dell'Università di Firenze.

Attività scientifica:

Fellow della Società Europea di Cardiologia dal 1998; membro attivo di numerose società scientifiche. Svolge attività di revisore per numerose riviste scientifiche tra cui Circulation, British Journal of Pharmacology, Journal of Physiology, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Cardiovascular Research, European Journal of Clinical Pharmacology, Journal Molecular and Cellular Cardiology.

Autore di oltre 180 articoli in peer-reviewed journals (www.pubmed.com), di numerose pubblicazioni su libri nazionali e internazionali e su riviste scientifiche italiane, di numerosi seminari, letture e comunicazioni a convegni nazionali ed internazionali.

Gli interessi di ricerca riguardano la farmacologia cardiovascolare e l'elettrofisiologia cardiaca, i meccanismi cellulari delle aritmie, i recettori adrenergici, i farmaci antiaritmici e l'ipertrofia cardiaca, la farmacoepidemiologia e la farmacovigilanza.

TITOLO DEL PROGETTO (MULTIREGIONALE)

Active **pharmacovigilance** surveillance trough a curated web portal, data mining and semantic analysis of social media's user-generated contents (PHARMALERT)

Sorveglianza attiva in farmacovigilanza attraverso un portale web curato, data mining e analisi semantica di contenuti generati dagli utenti dei social media

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) X
- Valutazione dell'uso dei farmaci X
- Informazione e formazione X

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare)

RAZIONALE DELLO STUDIO

Gli ultimi anni hanno visto un grande cambiamento nel modo in cui gli utenti si connettono e comunicano su internet. L'esplosione del web 2.0 ha visto proliferare i blog e i forum in cui le persone scrivono e chiedono informazioni su qualsiasi argomento, grande rilevanza hanno i temi di carattere medico e farmacologico. La diffusione dei social network (Facebook, Twitter, Google+, etc.) ha portato a un incremento esponenziale della presenza sul web di informazioni relative all'utilizzo, da parte degli utenti, di farmaci, parafarmaci o fitoterapici (si pensi ad esempio alla quantità di informazioni presenti su una determinata terapia che possiamo trovare sulla pagina facebook dedicata a una malattia cronica (McGregor, Somner et al. 2014).

Le informazioni di carattere farmacologico, inserite continuamente sul web da diverse tipologie di utenti (operatori sanitari e pazienti), costituiscono una fonte di dati potenzialmente molto importante sull'utilizzo dei farmaci (aderenza, uso improprio, off label e ADR) (Knezevic, Bivolarevic et al. 2011). Inoltre la crescente frequenza e facilità con cui diverse tipologie di utenti si rivolgono al web per avere informazioni sulla terapia farmacologica, attingendo queste ultime spesso da fonti non precise, se non addirittura inquinate e false (Tafari, Gallone et al. 2014), rende necessaria la creazione di un portale web curato e validato di consulenza e assistenza in tempo reale sulla terapia farmacologica.

Questo studio si propone di realizzare un sistema informatizzato fortemente integrato con il database delle segnalazioni SmART-ADR 2.0, il sistema informatico in grado di raccogliere le segnalazioni di ADR provenienti dagli operatori sanitari toscani. SmART-ADR 2.0, realizzato dalla Regione Toscana con un precedente finanziamento AIFA per la Farmacovigilanza, è capace di dialogare con i principali sistemi di gestione delle cartelle cliniche elettroniche (es. Millewin e First Aid) e di produrre in maniera semi-automatica una risposta di ritorno al segnalatore. Il sistema PharmAlert sarà in grado di addestrarsi continuamente nel riconoscimento delle potenziali ADR raccolte sul web utilizzando le segnalazioni inserite in SmART-ADR 2.0, inoltre contribuirà a popolare SmART-ADR 2.0 con le segnalazioni di presunta ADR raccolte dalla rete, incrementando così la sua intelligenza nella generazione dei feedback al segnalatore.

OBIETTIVI

Obiettivo primario

Raccolta semi-automatica da pagine web, blog, forum e social network di informazioni inserite dagli utenti (pazienti e operatori sanitari) sulla terapia farmacologica, analisi del contenuto di queste informazioni attraverso un apposito motore semantico (in lingua italiana e inglese) e individuazione di potenziali segnalazioni di sospette ADR da questi dati.

Obiettivo secondario

Individuazione di potenziali ADR e raccolta di informazioni sulla terapia farmacologica attraverso un portale web e una app mobile messe a disposizione di pazienti e operatori sanitari.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Realizzazione di un motore semantico in grado di scandagliare il web e in particolare i social media per l'individuazione e la validazione di segnali ADR e altre informazioni relative alla terapia farmacologica.
- Realizzazione di un portale multi-regionale di consulenza e assistenza alla terapia farmacologica con funzioni di assistenza intelligente e in tempo reale all'utente.
- Miglioramento della qualità e della velocità di generazione dei feedback da parte di SmART-ADR 2.0 grazie all'utilizzo delle informazioni fornite dall'infrastruttura informatica di PharmAlert.

MATERIALI E METODI

Il Progetto multiregionale PharmAlert porterà alla creazione di un motore web che scandagli la rete (fase di data mining) raccogliendo da pagine web, blog, forum e social network informazioni inserite dagli utenti (operatori sanitari e pazienti) relative alla terapia farmacologica (terapie prescritte, compliance, utilizzi off-label e sospette ADR). Successivamente il sistema analizzerà il contenuto di queste informazioni attraverso un apposito motore semantico che sarà in grado di individuare potenziali segnalazioni di sospette ADR da questi dati. Il motore sarà capace di riconoscere informazioni doppie (ad

esempio disambiguazione di post analogo dello stesso utente su differenti social network), eliminare il rumore (informazioni inquinate o inappropriate) e “riassemblare” i dati raccolti in modo il più possibile consistente con la scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa. Il sistema sarà specializzato nell’individuazione di questi segnali analizzando in particolare i contenuti in lingua italiana, non tralasciando comunque anche l’analisi di testo in inglese (che potrà essere usato, ad esempio, per addestrare il motore intelligente al riconoscimento di una sospetta ADR su un certo farmaco).

Il sistema ospiterà inoltre su server appositi del Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza un portale web multi-regionale di consulenza e assistenza alla terapia farmacologica. L’operatore sanitario (medico, farmacista, infermiere, etc.) potrà connettersi al portale web con le proprie credenziali usando un comune web browser o una app Android/iOS/Windows Phone dedicata per ricevere le ultime informazioni dai Centri Regionali di Farmacovigilanza su: nuove linee guida su terapia farmacologica, bollettini ADR, nuovi farmaci in uscita e ritiro di farmaci in commercio. Le informazioni di carattere nazionale saranno inserite, aggiornate e inviate agli utenti dal Centro Coordinatore. Inoltre sarà presente una funzione di consulenza online in tempo reale: l’operatore sanitario potrà chiedere al portale informazioni relative a un certo farmaco (regimi terapeutici e informazioni sulle ADR) e un operatore del Centro Regionale di Farmacovigilanza a cui afferisce gli risponderà in breve tempo, fornendo un’assistenza diretta, tempestiva e sempre aggiornata. Le informazioni fornite in modo automatico dal portale e l’assistenza saranno specifiche e mirate per ogni regione, dato che apposito personale dei vari Centri Regionali (“curatori”) si occuperà di curare la sua sezione del portale. Il portale integrerà anche una sezione dedicata ai pazienti con informazioni di carattere generale sui farmaci e di educazione sanitaria (sensibilizzazione sulla qualità dello stile di vita, linee guida per il controllo della pressione arteriosa, nuove campagne di vaccinazione disponibili nelle varie regioni, etc.) che saranno immediatamente accessibili contattando il portale. Inoltre il paziente, previa registrazione, potrà porre domande su una terapia farmacologica, con particolare riferimento alle reazioni avverse, e ricevere in breve tempo informazioni dal referente del Centro Regionale di Farmacovigilanza. Chiaramente il sistema metterà, in primis, a disposizione degli utenti che fanno domande al portale le risposte date precedentemente ad altri utenti (in forma anonimizzata), in modo da non sovraccaricare di lavoro gli operatori dei Centri Regionali impegnati nell’assistenza agli utenti. L’intelligenza del sistema informatico starà proprio nella sua capacità di trovare nella sua memoria ed organizzare la risposta adatta all’utente senza interpellare nella grande maggioranza dei casi l’operatore umano, che sarà comunque disponibile in ultima istanza.

L’efficacia della campagna informativa del sistema PharmAlert verrà valutata periodicamente mediante appositi questionari, costruiti ad hoc e in modo automatico per ogni singolo utente, che verranno somministrati attraverso il portale e la app.

Sia per l’operatore che per il paziente sarà possibile effettuare una segnalazione di sospetta ADR tramite la app o l’interfaccia web. Insieme alle informazioni raccolte attraverso il motore semantico, anche quelle inviate da operatori sanitari e da pazienti potranno essere utilizzate, dopo opportuna revisione, dal sistema SmART-ADR 2.0 del Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza per intercettare sospette ADR e per individuare potenziali segnali di reazione avversa non ancora emersi dall’attività di sorveglianza passiva (pre-segnalazione), migliorando così la capacità di generazione feedback del sistema.

Strutture coinvolte nello studio:

Unità di coordinamento: Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

Unità regionali:

RISULTATI ATTESI

- Incremento, da parte dei Centri Regionali coinvolti, nel numero, nella qualità e nella capacità di rilevazione delle seguenti informazioni:
 - segnalazioni di sospetta ADR;
 - effetti sia positivi che negativi non ancora emersi sull’utilizzo di un farmaco e suoi eventuali

17

- utilizzi off-label;
- informazioni sulla mancanza di efficacia di una terapia;
- errori di prescrizione;
- potenziali interazioni (tra farmaci, cibi, prodotti fitoterapici, etc.);
- rilevazione di contraffazione di farmaci;
- diffusione di informazioni scorrette sugli effetti (positivi o negativi) di un farmaco.

➤ Incremento, da parte di pazienti e di operatori sanitari, della quantità e soprattutto della qualità delle informazioni da loro possedute sull'utilizzo dei farmaci.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto avrà una durata di due anni comprese la fase di allestimento dell'infrastruttura informatica (sei mesi), quella di addestramento del sistema informatico (sei mesi) e quella di raccolta e analisi dei dati (un anno).

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 170.000

*l'ammontare del finanziamento richiesto dovrà essere riferito al costo complessivo del progetto indipendentemente dalla durata dello stesso.

Dettaglio costi:

Centro di coordinamento regionale

Borse di studio: 60.000

Spese per pubblicazioni, missioni, convegni: 10.000

Centro Informatico e Statistico

- **Servizi (infrastruttura informatica): € 100.000**

Si stima che per ogni centro che le Regioni dovessero decidere di far aderire al progetto una quota di 20.000 €

Bibliografia

- Knezevic, M. Z., I. C. Bivolarevic, et al. (2011). "Using Facebook to increase spontaneous reporting of adverse drug reactions." Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience **34**(4): 351-352.
- McGregor, F., J. E. Somner, et al. (2014). "Social media use by patients with glaucoma: what can we learn?" Ophthalmic Physiol Opt **34**(1): 46-52.
- Tafuri, S., M. S. Gallone, et al. (2014). "Communication about vaccinations in Italian websites: A quantitative analysis." Hum Vaccin Immunother **10**(5).



Allegato B

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11

REGIONE: Toscana

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Prof. Corrado Blandizzi, 1) Sezione di Farmacologia. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, 2) Sezione di Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Via Roma 55, 56126, Pisa, Tel. 050/2218754; Fax 050/2218758, e-mail: c.blandizzi@gmail.com

LUOGO E DATA DI NASCITA: Melbourne (Australia), 5 ottobre 1961

CITTADINANZA: Italiana

RUOLO ACCADEMICO: Professore ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa (da dicembre 2010).

RUOLI ACCADEMICI PRECEDENTI: 1) Ricercatore di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa (1996-2000); 2) Professore associato di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa (2000-2010).

INCARICHI PRESSO L'UNIVERSITA' DI PISA: 1) Coordinatore, Comitato di Coordinamento della Didattica per l'Area Medica (da marzo 2013); 2) Componente, Presidio della Qualità di Ateneo (da marzo 2013); 3) Presidente, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria (da giugno 2012); 4) Coordinatore attività didattiche, Corsi di studio dell'Area Medica (da giugno 2012); 5) Presidente, Commissione Didattica, Facoltà di Medicina e Chirurgia (su delega del Preside; da novembre 2011 a febbraio 2013); 6) Direttore, Centro Interdipartimentale di Ricerche di Farmacologia Clinica e Terapia Sperimentale (da novembre 2009 a dicembre 2012); 7) Componente, Commissione Programmazione e Sviluppo, Facoltà di Medicina e Chirurgia (2006-2010); 8) Componente, Comitato di Presidenza, Facoltà di Medicina e Chirurgia (A.A. 2002/03, 2003/04, 2004/05, 2005/06); 9) Componente Commissione Scientifica Area 05-Scienze Biologiche (A.A. 2002/03, 2003/04, 2004/05, 2005/06).

INCARICHI PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA: 1) Direttore, Sezione Operativa Dipartimentale 'Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci' (dal 2011); 2) Componente della Commissione Terapeutica Aziendale (dal 2007); 3) Dirigente medico, U.O. Farmacologia Universitaria (dal 2002 al 2011).

LAUREA: Medicina e Chirurgia, con lode, Università di Pisa (1988).

ISTRUZIONE POST-LAUREA: 1) Diploma con lode, Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università di Pisa (1992); 2) Diploma con lode, Scuola di Specializzazione in Farmacologia, Università di Pisa (1997).

PERIODI DI INTERNATO POST-LAUREA: 1) Borsa di studio, Divisione di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa (1988-1996); 2) Visiting fellow, Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary (1991); 3) Postdoctoral fellow, Gastrointestinal Peptide Research Center, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, U.S.A. (fellowship programme C.N.R.-N.A.T.O.; 1993-1994).

SETTORI DI RICERCA SCIENTIFICA: 1) Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza; 2) Farmacovigilanza.

PRINCIPALI ARGOMENTI DI RICERCA: 1) valutazioni di database di segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci finalizzate alla ricerca di segnali di rischio; 2) studi di monitoraggio intensivo delle reazioni avverse ai farmaci (es. pronto soccorso, farmaci biotecnologici impiegati in ambito



reumatologico); 3) studi retrospettivi di banche dati di reazioni avverse ai farmaci; 4) valutazione di casi di reazioni avverse ai farmaci di particolare rilevanza clinica; 5) modulazione farmacologica delle funzioni gastrointestinali in presenza di infiammazione intestinale; 6) farmacologia e fisiopatologia dell'ulcera peptica e dei meccanismi di protezione della mucosa gastrica;

PRINCIPALI FONTI DI FINANZIAMENTO: 1) Fondi PRIN-COFIN, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca; 2) Fondi di Ateneo per la Ricerca, Università di Pisa; 3) Fondi dell'Agenzia Italiana del Farmaco e della Regione Toscana per studi nel settore della Farmacovigilanza.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE: 188 pubblicazioni, comprendenti 148 articoli in extenso pubblicati su riviste scientifiche internazionali sottoposte a giudizio di referee e recensite dall'archivio JCR-ISI; 6 articoli in extenso pubblicati su riviste scientifiche internazionali non recensite dall'archivio JCR-ISI, 9 articoli in extenso pubblicati su riviste scientifiche nazionali, 25 capitoli di libro.

ORGANIZZAZIONE DI CONGRESSI E SEMINARI NAZIONALI E INTERNAZIONALI: 1) Congresso nazionale 'I disturbi funzionali del tratto digestivo inferiore: dalle basi molecolari alla terapia', Pisa, 11-12 novembre 2011; 2) Corso residenziale 'Osteoartrosi: dai quadri clinici alle strategie terapeutiche mirate', Pisa, 15-16 giugno 2012; 3) Corso di alta formazione dell'Italian Chapter della International Society of Pharmacovigilance (ISoP) 'Gestione della segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci nelle aziende sanitarie', Pisa, 22 settembre 2012; 4) 13th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance (ISoP), Pisa, 1-4 ottobre 2013; 5) Corso residenziale del Gruppo Italiano di Studio della Motilità dell'Apparato Digerente (GISMAD) 'Addestramento sulle metodiche di studio della motilità del tubo digerente', Pisa, 21-22 novembre 2013

TITOLARITA' DI BREVETTI: Use of macrolides for treating intestinal inflammation, European Patent Office, Patent no. 06725052.2-2123-EP2006060709, March 14, 2006; designation: inventor/co-inventor.

APPARTENENZA A SOCIETA' SCIENTIFICHE: 1) Società Italiana di Farmacologia (SIF); 2) Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE); 3) Gruppo Italiano per lo Studio della Motilità dell'Apparato Digerente (GISMAD); 4) American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET); 5) American Gastroenterological Association (AGA); 6) International Society of Pharmacovigilance (ISoP); 7) Purine Club.

TITOLO DEL PROGETTO (MULTIREGIONALE)

Anticoagulant Therapy in patient with atrial fibrillation and the Risk of bleeding: periodic analysis using hospital discharge records and drug consumption data – the TYRION study.

Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamenti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci – lo studio TYRION.

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento

- Altro (specificare)

RAZIONALE DELLO STUDIO

L'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), dabigatran, rivaroxaban, ed apixaban (a breve anche edoxaban), per la prevenzione del trombo-embolismo arterioso nella fibrillazione atriale non valvolare sembra ridurre il tasso di mortalità per eventi avversi emorragici rispetto al warfarin (Goette, 2013). Lo studio RELY, condotto su pazienti con fibrillazione atriale (FA) in trattamento con dabigatran versus warfarin, ha tuttavia osservato una riduzione dei sanguinamenti intracranici a fronte di un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali, fenomeno che sembra essere dose-correlato. Lo studio ROCKET-AF, svolto su pazienti con FA in trattamento con rivaroxaban versus warfarin, sembra confermare questa tendenza ad uno "spostamento" dei sanguinamenti verso il tratto gastrointestinale, suggerendo tuttavia un rischio più contenuto per rivaroxaban rispetto a quello osservato per dabigatran nello studio RELY. Apixaban è stato valutato negli studi AVERROES versus aspirina e ARISTOTELE versus warfarin. Nel primo studio non sono state osservate differenze significative tra apixaban e aspirina relativamente al rischio di sanguinamento. Il secondo studio ha evidenziato una diminuzione dei sanguinamenti associati ad apixaban rispetto a warfarin, in particolare per quanto riguarda i sanguinamenti intracranici (Le Heuzey JY, 2012). In pratica, l'introduzione dei NAO dovrebbe ridurre l'incidenza di sanguinamenti in generale e in particolare di quelli intracranici nei pazienti con FA, mentre aumenterebbe la frequenza dei sanguinamenti gastrointestinali, probabilmente in misura diversa a seconda del farmaco utilizzato (Goette, 2013). Il maggior rischio di sanguinamenti gastrointestinali associato ai NAO è stato confermato anche da una recente meta-analisi (Holster et al., 2013).

Poiché l'autorizzazione dell'indicazione per la fibrillazione atriale per i NAO è piuttosto recente (giugno, luglio e ottobre 2013 rispettivamente per dabigatran, rivaroxaban e apixaban) è prevedibile che l'uso di questi farmaci aumenterà progressivamente nel prossimo periodo. A breve dovrebbe essere approvato anche edoxaban, il quarto della classe dei NAO, per il quale le conoscenze sono più limitate. Su queste basi è importante considerare l'opportunità di monitorare la sicurezza di questi farmaci nella popolazione trattata con particolare riferimento agli eventi emorragici per verificare che ci sia una effettiva superiorità in termini di sicurezza rispetto a warfarin. Inoltre è interessante verificare se la tipologia delle emorragie (tessuti e organi interessati) che si verificano con warfarin, con la classe dei NAO e con i singoli NAO presenta delle differenze.

OBIETTIVI

Obiettivo primario dello studio

Valutare il rischio di episodi di sanguinamento grave associato al trattamento con warfarin rispetto alla classe dei NAO

Obiettivi secondari

- Valutare il rischio di sanguinamento grave associato al trattamento con warfarin in confronto a dabigatran, rivaroxaban e apixaban (eventualmente edoxaban), rispettivamente
- Valutare il rischio di sanguinamenti intracranici per warfarin in confronto a dabigatran, rivaroxaban e apixaban (eventualmente edoxaban), rispettivamente
- Valutare il rischio di sanguinamenti gastrointestinali per warfarin in confronto alla classe dei NAO
- Valutare il rischio di sanguinamenti gastrointestinali per warfarin in confronto a dabigatran, rivaroxaban e apixaban (eventualmente edoxaban), rispettivamente
- Valutare l'aderenza alla terapia con NAO in un sottogruppo di pazienti appositamente reclutato presso i centri TAO (claim dataset), con particolare riferimento a come l'aderenza modifichi il rischio di sanguinamenti

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Frequenza di esposizione a warfarin, alla classe dei NAO e a dabigatran, rivaroxaban, o apixaban (eventualmente edoxaban) in pazienti con fibrillazione atriale che hanno sviluppato episodi di sanguinamento, rispetto a pazienti con fibrillazione atriale che non hanno manifestato episodi di sanguinamento. Odds ratio per tutti i tipi di confronto. Odds ratio aggiustato per tutti i tipi di confronto per esposizione ad altri farmaci che potrebbero avere favorito episodi sanguinamento (FANS e ASA, corticosteroidi, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, SSRI o eparine a basso PM) e per i quali si evidenziasse differenze tra la popolazione dei casi e quella dei controlli nell'analisi univariata.

MATERIALI E METODI

Lo studio multiregionale prevede un disegno caso-controllo e si basa sull'individuazione, da parte delle Regioni partecipanti, di Aziende USL e Ospedali che costituiscano uno o più Centri Sentinella (CS). Nella Regione capofila verrà individuato un Centro di Coordinamento (CC) presso la Divisione di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa e la S.D. Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP). Il Centro di Coordinamento sarà co-adiuvato da un Centro Informatico e Statistico (CIS) individuato presso l'Unità di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) di Pisa. Ogni CS deve essere in grado di fornire al CC i dati ottenuti dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) degli ospedali del territorio di competenza, unitamente ai dati di consumo dei farmaci della popolazione che verosimilmente accede al ricovero in questi ospedali. I casi saranno costituiti da pazienti per i quali sono disponibili i dati di un ricovero con diagnosi primaria o secondaria di sanguinamento e una diagnosi secondaria di fibrillazione atriale. Per ciascun caso saranno individuati da 1 a più controlli con diagnosi primaria o secondaria di fibrillazione atriale, selezionati nello stesso CS e nello stesso periodo, dello stesso sesso e della stessa età ± 10 anni. La data di ricovero sarà considerata come data indice. Di ciascuno dei casi e dei controlli il CS fornirà i dati di dispensazione di farmaci con particolare riferimento a warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, eventualmente edoxaban, FANS e aspirina, corticosteroidi, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina (SSRI) ed eparine. Il paziente verrà considerato esposto ai farmaci selezionati qualora sia registrata almeno una dispensazione nel mese precedente la data indice di ciascun caso o controllo. Le valutazioni saranno riferite a periodi di sei mesi e cumulative nel tempo fino al termine dello studio. La prima valutazione verrà effettuata con i dati registrati a partire da giugno 2013 (data di riconoscimento dell'indicazione di fibrillazione atriale per dabigatran). Seguirà una valutazione successiva dopo sei mesi e un'ultima valutazione dopo un anno dalla data della prima valutazione (in totale tre valutazioni).

In ogni Regione sarà inoltre individuato un centro TAO presso cui sarà reclutato un campione di pazienti in terapia con NAO nel quale sarà valutata l'aderenza con metodi diversi dall'analisi delle prescrizioni. Tra i metodi possibili per tale valutazione (da definire a seconda dell'organizzazione dei centri TAO che aeriranno) potranno essere:

- L'educazione del paziente tramite comunicazione orale ed informazioni scritte e con training di specifici gruppi di pazienti (ad esempio omogenei per lingua, grado di istruzione etc..)
- il conteggio delle compresse (che può essere effettuato sia con il paziente che porta la confezione del farmaco alla successiva visita medica dove si controlla se le compresse siano state assunte nel periodo di tempo prestabilito, oppure con mezzi di monitoraggio elettronico come contenitori per i farmaci con coperchio munito di chip).
- la redazione di un diario personale (con raccolta delle informazioni da parte del clinico in seguito a colloqui telefonici o contatto elettronico, oppure direttamente dal paziente ed essere rivista durante una visita).

Per la Regione Toscana parteciperanno almeno tre CS:

CS1: Pisa (Azienda Ospedaliera Pisana + Azienda USL 5)

CS2: Lucca (Azienda USL 2)

CS3: Firenze (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Azienda Sanitaria Firenze ASL 10 (Ospedale Santa Maria Nuova, Ospedale Torregalli, Ospedale Ponte a Niccheri, Ospedale Borgo San Lorenzo, Ospedale Figline Valdarno)

RISULTATI ATTESI

Lo studio ha la potenzialità di evidenziare differenze nel profilo di rischio di sanguinamento dei nuovi anticoagulanti rispetto al warfarin ed eventualmente differenze di rischio di sanguinamento tra un nuovo anticoagulante e un altro. Queste nuove conoscenze contribuiranno a definire l'uso di questi farmaci nella terapia del paziente con fibrillazione atriale attraverso ad esempio la stesura di linee guida in grado di indirizzare la scelta del farmaco più opportuno per ciascun paziente.

Una valutazione preliminare dei dati è stata effettuata in uno studio pilota presso la ASL di Lucca. I risultati sono allegati al presente modulo e saranno presentati al prossimo meeting mondiale della Società Internazionale di Farmacovigilanza (ISoP) il prossimo ottobre a Tianjin (Cina).

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto avrà una durata di due anni comprese la fase di istruttoria (sei mesi) quella di valutazione dei dati (un anno) e quella di analisi dei dati (sei mesi).

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 175.000

*l'ammontare del finanziamento richiesto dovrà essere riferito al costo complessivo del progetto indipendentemente dalla durata dello stesso.

Dettaglio costi:

Centro di coordinamento regionale

Borse di studio: 90.000

Spese per pubblicazioni, missioni, convegni: 10.000

Centro Informatico e Statistico

Consulenza: 15.000

Centri Sentinella Toscana (x2)

Borse di studio o incentivi: 60.000

Si stima che per ogni centro sentinella che le Regioni dovessero decidere di far aderire al progetto una quota di 20.000 €

Bibliografia

- Goette A. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Key trial findings and clinical implications. Trends Cardiovasc Med. 2013 May;23(4):128-34. doi: 10.1016/j.tcm.2012.10.001. Epub 2013 Jan 11.
- Le Heuzey JY. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation: new insights. Thromb Res. 2012 Oct;130 Suppl 1:S59-60. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.277.
- Holster IL1, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013 Jul;145(1):105-112.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.041. Epub 2013 Mar 5.

REGIONE: VENETO

Progetto n. 6 (MULTIREGIONALE)

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Dr. Ugo Moretti

Ricercatore - Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, U.S.O di Farmacologia, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi, p.le L. Scuro 10, 37134 Verona

Tel. 045-8124245, fax 045-8124876

e-mail: ugo.moretti@univr.it

Curriculum Vitae

Ugo Moretti è nato il 16 maggio 1958 a Verona dove risiede. Laureato in Scienze Biologiche con il massimo dei voti attualmente è Ricercatore confermato presso il Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona. In ambito universitario è Docente di farmacologia presso il Corso di Laurea in Infermieristica nelle sedi di Vicenza, Trento e Bolzano e Docente di farmacologia presso la Scuola di Specialità di Oculistica, di Dermatologia e di ORL – Facoltà di Medicina e Chirurgia. Per quanto riguarda l'attività di ricerca lavora da più di 20 anni nel campo della farmacovigilanza e farmacoepidemiologia.

Dal 2008 ad oggi - Referente presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del Centro Regionale Veneto di Farmacovigilanza. In questo ambito collabora e coordina con l'AIFA l'attività di selezione ed analisi dei dati della segnalazione spontanea in Italia ed è consulente nel tema delle terminologie mediche (MedDRA – WHO-ART).

Dal 2009 al 2013 - Membro dell'Executive Committee dell'International Society of Pharmacovigilance (ISOP).

Partecipa a diversi progetti europei nel campo della farmacovigilanza ed è membro dell'ENCEPP (European Network of Centres of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance).

Autore o coautore di circa 90 pubblicazioni su riviste internazionali, è referee per le riviste Drug Safety, Pharmacovigilance and Drug Safety, European Journal of Clinical Pharmacology e British Journal of Clinical Pharmacology

E' componente della redazione del bollettino di Farmacovigilanza "FOCUS Farmacovigilanza" ed è docente in Master di I e II livello in Farmacovigilanza a Verona, Bologna, Roma e Napoli.

TITOLO DEL PROGETTO

Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR): reazioni avverse dopo vaccinazione
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/allattamento
- Altro (specificare): tutta la popolazione soggetta alle vaccinazioni

RAZIONALE DELLO STUDIO

Negli ultimi anni vi è stato un aumento delle segnalazioni riguardanti i vaccini, in generale collegato alle attività di vaccinovigilanza coordinate da AIFA assieme alle Regioni.

Nel 2012 è entrata in vigore in Europa la nuova legislazione sulla farmacovigilanza, che si propone tra le altre cose di incrementare il coinvolgimento dei cittadini nei sistemi di segnalazione, valutando l'opportunità di utilizzare strumenti alternativi sia alla classica segnalazione su carta che a quella su web. Esperienze condotte in Italia nell'ambito dei farmaci evidenziano l'utilità e il potenziale impatto positivo di questo coinvolgimento.

E' difficile trovare in letteratura o su internet informazioni sul tasso di segnalazione dei vaccini e sul coinvolgimento dei cittadini/genitori in questo ambito. Un dato interessante viene dagli Stati Uniti dove il sistema di segnalazione dei farmaci (AERS) è separato da quello dei vaccini (VAERS). L'AERS riceve circa 800.000 segnalazioni l'anno, il 50% delle quali provenienti dai cittadini. Il VAERS (*Vaccine Adverse Reporting System*) riceve ogni anno circa 28.000 segnalazioni di reazioni in seguito di vaccinazione e di queste il 10 % provengono dal paziente o dai genitori del vaccinato (Loughlin et al. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 2012; Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (5th Edition, 2011).

In Europa i dati disponibili sono difficili da recuperare. In Olanda, il centro di farmacovigilanza Lareb responsabile anche del monitoraggio e analisi delle segnalazioni spontanee di AEFI (Adverse Event Following Immunization)

nel 2011 ha ricevuto 1.103 segnalazioni e il 25% dei reports provenivano dai genitori dei pazienti o nel caso del vaccino HPV dalla paziente stessa (Abstract Groningen Vaccination Days 27-09-2012 <http://www.groningenvaccinationdays.nl>). L'OMS riporta in un sito dedicato i dati del WHO *Vaccine Preventable Diseases Monitoring System* nel quale possiamo trovare tra l'altro il numero totale di segnalazioni da vaccino in molti Paesi europei ed extraeuropei. Analizzando il dato del Regno Unito, Germania e Francia, il numero di segnalazioni sembra in calo rispetto agli anni precedenti ma non sono disponibili informazioni circa la fonte delle segnalazioni (MHRA annual statistics 2010/11 - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm). Il contesto nel quale si inserisce il progetto vede un dato nazionale con circa il 50% delle segnalazioni da vaccino provenienti dai Distretti sanitari, che restano un punto molto importante nell'osservazione degli eventi avversi soprattutto nei primi due anni di vita quando gli accessi per le vaccinazioni sono abbastanza ravvicinati nel tempo. In linea con questa tendenza la proposta di intervento in Italia è quella di coinvolgere maggiormente i cittadini/genitori nella segnalazione di eventi avversi dopo immunizzazione tramite gli operatori sanitari operanti nei distretti vaccinali.

Nell'ambito dei Fondi AIFA 2008-2009 è stato condotto dal 2011 il progetto sulla sorveglianza degli eventi avversi da vaccino coordinato dalla Regione Veneto e al quale hanno aderito altre 6 Regioni. Obiettivi del progetto sono stati l'incentivazione della segnalazione di reazioni avverse da vaccino ed un migliore coordinamento a livello regionale tra i soggetti coinvolti nella farmacovigilanza relativa ai vaccini.

Durante il primo anno di progetto sono stati svolti nelle regioni aderenti corsi di formazione sulla vaccinovigilanza rivolti agli operatori sanitari operanti nei centri vaccinali ed è stata creata una piattaforma web (vaccinovigilanza.it) per l'invio delle segnalazioni via internet. Nel corso del secondo anno è stato predisposto un intervento attivo in distretti vaccinali che si erano resi disponibili.

In questi distretti il progetto ha previsto la consegna a tutti i genitori dei bambini vaccinati nei primi due anni di vita di una scheda definita "diario vaccinale". I genitori hanno riportato nel diario gli eventuali eventi avversi alla vaccinazione e lo hanno riconsegnato alla vaccinazione successiva. La fase di distribuzione e raccolta dei diari è durata 3 mesi e l'analisi dei dati raccolti (tuttora in corso) sembra fornire indicazioni molto positive, con una buona adesione dei genitori al progetto.

L'intenzione è ora quella di proseguire con una seconda fase nella quale estendere la sorveglianza a tutte le persone vaccinate nei Distretti vaccinali.

OBIETTIVI PRIMARI

- Aumentare il coinvolgimento dei cittadini nella vaccinovigilanza, mediato dal personale sanitario operante nei centri vaccinali
- Aumentare il tasso di segnalazione spontanea di eventi avversi da vaccini
- Analizzare il numero e il tipo di schede e di eventi segnalati

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Numero di segnalazioni di eventi avversi da vaccini inviate dai cittadini
- Confronto con le segnalazioni inviate da operatori sanitari (gravità e tipo di eventi)
- Stima dell'incidenza degli eventi avversi sul totale dei vaccinati

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO
 Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) - USO Farmacologia, Azienda Ospedaliera Università Integrata di Verona
 Centro coordinatore del progetto.

Distretti vaccinali delle Aziende ULSS del Veneto

Saranno inseriti nello studio tutti i pazienti che effettueranno una vaccinazione nei centri vaccinali che aderiranno allo studio e che abbiano riportato un evento avverso in seguito alla precedente vaccinazione.

Nell'ambito della seduta vaccinale l'operatore Sanitario rileva i dati anamnestici e chiede ai cittadini/genitori di raccontare eventuali disturbi e/o reazioni avvenute dopo la somministrazione del precedente vaccino per valutare l'idoneità alla vaccinazione.

Lo studio propone di consegnare ai cittadini/genitori del vaccinato che abbia riportato eventi avversi un *Diario vaccinale per la sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione* con il quale possano descrivere la reazione osservata. Questo *Diario vaccinale* è stato predisposto in linea con la scheda di segnalazione AIFA per i cittadini e raccoglie tutte le informazioni necessarie per la valutazione dell'evento avverso e il successivo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Il *Diario vaccinale* verrà lasciato all'Operatore Sanitario nella medesima seduta vaccinale o consegnato successivamente. In alternativa sarà possibile scaricare il diario vaccinale attraverso un sito web dedicato oppure compilarlo ed inviarlo online in una piattaforma dedicata alla segnalazione.

Il Diario vaccinale verrà affiancato, nelle regioni che daranno la disponibilità, ad un sistema di rilevazione degli

eventi avversi via SMS. Questo tipo di intervento è già stato utilizzato e pubblicato in letteratura come efficace strumento di sorveglianza degli eventi avversi da vaccino (Vaccine. 2014 Sep 22;32(42):5503-8 oppure Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014 Oct 11). Il sistema invierà automaticamente al cellulare della persona che ha fatto la vaccinazione (a sé o al figlio/a) e che ha acconsentito a fornire il numero di cellulare, un SMS che chiede se si sono avuti eventi avversi e quali. La valutazione delle risposte ricevute consentirebbe di distinguere gli eventi lievi (per i quali sarebbero comunque presenti gli elementi minimi per fare una segnalazione) da quelli più gravi, per i quali possono essere richieste informazioni aggiuntive con la compilazione del Diario. In questo modo sarebbe anche ottenibile una stima dell'incidenza degli eventi avversi sul totale dei vaccinati (SMS inviati).

Tutte le schede con eventi avversi raccolte presso i distretti sanitari saranno inoltrate al Responsabile di Farmacovigilanza (o direttamente al Centro Regionale di Farmacovigilanza se previsto nella propria Regione) per l'inserimento in RNF. Faranno eccezione le schede con eventi avversi che l'operatore sanitario ritiene sicuramente non correlati alla vaccinazione che verranno comunque inviate al Centro Regionale di Farmacovigilanza.

Si prevede la presenza all'interno dei distretti vaccinali di un sistema di distribuzione e raccolta dei *Diari vaccinali* cartacei che i vaccinati possono compilare autonomamente.

STRUMENTI A DISPOSIZIONE DEI CENTRI VACCINALI

- Diario vaccinale per la sorveglianza delle reazioni avverse dopo immunizzazione
- Materiale descrittivo dello studio disponibile su piattaforma web

FASI E TEMPISTICHE

- **I fase:** incontri formativi rivolti agli operatori dei distretti sanitari per la sensibilizzazione alla segnalazione
- **II fase:** fase attiva del progetto: consegna del Diario vaccinale ai genitori e valutazione della disponibilità a fornire il numero di cellulare per gli invii tramite SMS
- **III fase:** Responsabile di Farmacovigilanza/Centro regionale: valutazione dei Diari vaccinali ed inserimento nella RNF

RISULTATI ATTESI

Precedenti esperienze effettuate nell'ambito della segnalazione diretta delle reazioni avverse da parte dei cittadini mostrano come questi siano più propensi a segnalare eventi avversi rispetto agli operatori sanitari. L'intervento attivo effettuato nell'ambito del precedente progetto ha confermato la partecipazione attiva dei genitori nel riportare i diari vaccinali compilati ai distretti sanitari.

Si prevede di conseguenza una elevata percentuale di *Diari vaccinali* riconsegnati al distretto, dovuto principalmente al tipo di disegno dello studio (monitoraggio attivo), con eventi avversi per la maggior parte di lieve o moderata rilevanza clinica, in linea con quanto riscontrato nella fase pilota e quanto riportato in letteratura.

Nell'ambito del progetto potrà anche essere valutata la rilevanza della piattaforma web e della segnalazione online.

I risultati di questo studio dovrebbero portare:

1. aumento tasso di segnalazione eventi avversi dopo immunizzazione;
2. maggiore coinvolgimento dei genitori nel sistema di segnalazione delle reazioni avverse;
3. incremento delle informazioni di sicurezza sui vaccini;
4. miglioramento dialogo vaccinatori e genitori;
5. integrazione delle attività CRFV/Prevenzione Regionale.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 120.000

* Riferito alle necessità della Regione proponente

Dettaglio costi:

— Personale non dipendente (assegni ricerca)	€ 100.000
— Spese allestimento/manutenzione piattaforma web	€ 10.000
— Trasferte, missioni, rimborso	€ 5.000
— Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione) e materiale pubblicitario, ecc.	€ 5.000

REGIONE: VENETO

Progetto n. 7 (MULTIREGIONALE)

SARDEGNA		
OSPEDALE	ULSS-CITTÀ/PROVINCIA	DIRETTORE REPARTO NEFROLOGIA/DIALISI
San Giuseppe	ASL 8 Cagliari	Piergiorgio Bolasco
G.Brotzu	Azienda Ospedaliera, Cagliari	Antonello Pani
Predisidio Ospedaliero SS. Annunziata	Asl Sassari	Maria Cossu

Lo studio denominato "ESAVIEW" è il seguito di uno studio pilota, iniziato con i fondi AIFA 2008-2009, e si è delineato attraverso una serie di incontri con i nefrologi che hanno permesso di arrivare ad un protocollo condiviso, di tipo osservazionale, in cui la pratica clinica rimane inalterata. Lo studio include i pazienti sottoposti a trattamento emodialitico con frequenza almeno bisettimanale ed in cura con eritropoietina sia originator che biosimilare, che hanno dato il loro consenso. La data d'inizio dello studio è stata variabile tra Ottobre 2013 e Gennaio 2014 in funzione dei diversi centri e in totale sono stati reclutati circa 1500 pazienti, di cui 1000 in Veneto. I pazienti vengono seguiti per un anno e il reclutamento finisce in ciascun centro 6 mesi dopo l'inizio dello studio. Per garantire l'anonimato è stato ai pazienti assegnato un codice identificativo. Le informazioni rilevanti per il raggiungimento degli obiettivi vengono registrate da un monitor appositamente addestrato in una piattaforma creata per lo studio. Con cadenza mensile il monitor registra la terapia domiciliare, intradialitica, gli esami ematochimici (emoglobina, piastrine, reticolociti, ferritina, TSAT, PCR, paratormone, Kt/V) e gli eventi avversi gravi occorsi nella coorte, focalizzando l'attenzione sulle possibili reazioni avverse da eritropoietina. Nel Veneto sono dedicati a questo studio due monitor che sorvegliano circa 500 pazienti ciascuno, recandosi periodicamente nei 15 centri partecipanti.

RISULTATI ATTESI

Sulla base dei dati di vendita in Italia, circa il 20% dei pazienti viene trattato con biosimilari. Attraverso questa raccolta dati si vogliono evidenziare le maggiori problematiche in cui incorrono i pazienti in trattamento con tali farmaci e valutare se l'introduzione dei biosimilari modifica il profilo rischio beneficio dei biologici originator. A parità di sicurezza ed efficacia, data l'incidenza nella spesa farmaceutica, un maggior utilizzo di questi farmaci consentirebbe un notevole risparmio economico da parte delle Regioni.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha una durata annuale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 70.000

*l'ammontare del finanziamento richiesto dovrà essere riferito al costo complessivo del progetto indipendentemente dalla durata dello stesso.

Dettaglio costi:

- Personale non dipendente (borse di studio, assegni di ricerca, ecc..) € 50.000
- Materiale inventariabile, piattaforma web e software € 10.000
- Trasferte, missioni e rimborsi € 10.000

REGIONE: Veneto

Progetto n. 8 (MULTIREGIONALE)

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Prof. Roberto Leone

Professore universitario, Responsabile USO Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - Centro Regionale di Farmacovigilanza

Tel. 045-8124706, 045-8027612, fax 045-8124876

e-mail: roberto.leone@univr.it

Curriculum Vitae

Professore Associato presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità- Sezione di Farmacologia - dell'Università degli Studi di Verona. Si laurea nel 1974, con voti 108/110, in Scienze Biologiche, presso l'Università degli Studi di Padova.

Dal 1974 al 1977 - Titolare di una borsa di studio;

Dal 1977 al 1981 - Assistente incaricato supplente presso l'Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, dell'Università di Padova, sede staccata di Verona;

Dal 1981 al 2004 - Ricercatore confermato presso l'Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, dell'Università di Verona;

Dal 2005 - Professore associato presso la Facoltà di Scienze Motorie e dal 2009 presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Verona. Dirigente Biologo responsabile del Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. Componente del WHO Reference Centre for Education and Communication in International Drug Monitoring, Università di Verona, del Centro Regionale Unico sul Farmaco della Regione Veneto; componente della Commissione Tecnica Regionale sul Farmaco; componente della Commissione Terapeutica Sovraziendale di Verona;

Dal 2001 al 2012 - Esperto dell'Agenzia Italiana del Farmaco, componente della sottocommissione di Farmacovigilanza;

Dal 2012 ad oggi - Componente del Segretariato di supporto all'Ufficio di Farmacovigilanza; Presidente del Comitato Etico delle Province di Verona e Rovigo; componente della redazione del bollettino di Farmacovigilanza "FOCUS Farmacovigilanza". Presidente Vicario del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia in Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona. Svolge la sua attività didattica nel CdL in Medicina e Chirurgia, nel CdL in Infermieristica e nelle seguenti Scuole di Specializzazione: Nefrologia, Geriatria, Anestesiologia, Oncologia, Malattie Infettive, Endocrinologia e Malattie del Metabolismo. Tutore nelle attività di apprendimento per problemi in piccolo gruppo (didattica tutoriale) nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Università di Verona; docente nel Dottorato di Ricerca "Biotecnologie Applicate alle Scienze Biomediche" e "Biomedicina Traslazionale", Università degli Studi di Verona e nel Dottorato di Ricerca "Farmacologia, tossicologia e terapia" dell'Università degli studi di Padova. Docente nel Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza presso l'università di Milano, nei Master di "Terapie palliative", "Farmacovigilanza e Discipline Regolatorie del Farmaco" e "Malattie Tropicali" presso l'Università di Verona, nel Master "Farmacovigilanza" presso l'Università di Napoli". Direttore del Master in "Farmacovigilanza e Discipline Regolatorie del Farmaco" dell'Università di Verona. Alcune collaborazioni nazionali e internazionali in atto: Dr.ssa P. Perego, Istituto Tumori di Milano; Prof. P. Apostoli, Medicina del Lavoro, Università di Brescia; Prof. Alessandro Muggelli, Università di Firenze; Dr. L. Naldi, GISED, Dermatologia, Ospedale di Bergamo; Prof. A. Caputi, Farmacologia, Università di Messina; Prof. J.R. Laporte, Università di Barcellona, Spagna; Prof. I.R. Edwards, WHO-Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Svezia; Prof. S.B. Howell, Department of Medicine and the Moores Cancer Center, University of California, San Diego, US ; Prof. F. Muggia, Division of Medical Oncology, New York University School of Medicine and NYU Cancer Institute, US. Le competenze sono inoltre attestate da oltre 130 lavori pubblicati in extenso su riviste internazionali, su riviste nazionali, monografie e libri internazionali o nazionali, oltre che da numerose presentazioni a congressi o corsi internazionali e nazionali.

TITOLO DEL PROGETTO

Rete Regionale di Farmacie attive in Farmacovigilanza (Progetto VIGIRETE).

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione

POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare):

RAZIONALE DELLO STUDIO

Background

Il Governo Clinico, inteso come approccio integrato per l'ammodernamento del SSN, pone al centro della programmazione e gestione dei servizi sanitari i bisogni dei cittadini e valorizza il ruolo e la responsabilità dei medici e degli altri operatori sanitari per la promozione della qualità dell'intero sistema. La gestione della sicurezza del farmaco è uno dei suoi principali determinanti. La farmacovigilanza, infatti, è un aspetto prioritario dell'assistenza sanitaria al quale lo Stato, le Regioni e tutti gli operatori sanitari concorrono per individuare soluzioni uniformi su tutto il territorio nazionale e intraprendere azioni a tutela della salute della popolazione. Rilevante è stato l'impegno, negli ultimi anni dell'AIFA e delle Regioni, che con progetti e linee mirate non hanno fatto mancare i giusti ed adeguati stimoli agli operatori del settore. Tra gli operatori sanitari è spesso il farmacista a cui il cittadino si rivolge per primo. I farmacisti operanti nelle farmacie aperte al pubblico, capillarmente distribuite sul territorio,

hanno un costante rapporto con la Cittadinanza andando a svolgere un rilevante ruolo sia di informazione che di educazione della stessa; in generale in relazione alla salute e in particolare alla corretta informazione sui medicinali. Essi, attraverso la loro professionalità, hanno la possibilità concreta di rendere i cittadini soggetti attivi in tutte le azioni atte al miglioramento della sicurezza dell'uso dei farmaci, in particolare attraverso la segnalazione dei loro potenziali effetti avversi. Infatti, oltre ad occupare una posizione di rilievo nella cura della salute del cittadino, il farmacista, nell'attuale ottica di Farmacia dei Servizi, ha un ruolo determinante sia nell'ascolto dei cittadini sia nella segnalazione delle ADR, svolgendo, così, un "servizio di farmacovigilanza". Il cittadino è il primo "attore di rete" a sperimentare gli eventuali effetti dannosi dei farmaci ed è quindi importante che abbia la possibilità di comunicarli direttamente a una figura preparata e motivata come il farmacista. La gestione delle attività in farmacovigilanza rappresenta l'insieme delle azioni messe in atto per migliorare la qualità delle cure farmacologiche e garantire la sicurezza dei cittadini, sicurezza basata anche sulla segnalazione del danno da farmaco.

Nel 2010 l'Unità di Farmacovigilanza del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco del Veneto ha promosso e coordinato in collaborazione con l'AIFA e Federfarma, il primo studio italiano sulla promozione della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci da parte dei cittadini attraverso i farmacisti territoriali. Lo studio ha avuto ottimi risultati, infatti hanno partecipato 118 farmacie aperte al pubblico e sono state raccolte ben 2.311 segnalazioni di reazione avversa, raggiungendo così tutti gli obiettivi prefissati. In base ai dati ottenuti ed alla luce delle ultime modifiche alla normativa nazionale, che prevede sempre un maggior coinvolgimento diretto del cittadino nelle attività di farmacovigilanza, si è deciso di proporre una seconda fase dello studio con un allargamento ad altre 6 Regioni italiane oltre al Veneto (Calabria, Campania, Puglia, Friuli Venezia Giulia, Lazio e Basilicata). Anche per questa seconda fase, sempre con la collaborazione di AIFA, Ordini Provinciali dei Farmacisti e Federfarma Regionali, i risultati sono stati molto soddisfacenti. In totale hanno partecipato circa 700 farmacisti, 388 farmacie e sono state raccolte quasi 4.000 schede, di cui 2.314 inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

I risultati del progetto pilota e del progetto interregionale sono stati sicuramente positivi, purtroppo, però, una volta terminati i progetti, i farmacisti non hanno continuato a informare e stimolare i cittadini alla segnalazione delle ADR. Ne sono un'evidenza più che concreta i dati dei report provenienti da pazienti presenti nella RNF dal 2009 al 2013. Nel 2009 le segnalazioni da parte dei cittadini erano 45, sono passate a 1.700 nel 2010, grazie al progetto pilota della Regione Veneto, nel 2011 sono scese a 250 e nel 2012 e 2013 vi è stato un ulteriore aumento, grazie al progetto interregionale, ma nel 2014 sono nuovamente calate (172 segnalazione nei primi 4 mesi). Per quanto riguarda i farmacisti nel 2013 la percentuale di segnalazioni di ADR in Italia proveniente da questa fonte è stata del 16%. Tuttavia, questo dato, è frutto prevalentemente della segnalazione di farmacisti ospedalieri impegnati in progetti attivi di farmacovigilanza. Scarsa è la partecipazione dei farmacisti territoriali, come evidenziato anche dal fatto che in tutta Italia nel 2013 solo 436 farmacisti hanno inviato almeno una segnalazione.

E' evidente, da quanto sopra riportato, che ciò che ha contribuito alla segnalazione da parte dei cittadini sono stati i progetti di farmacovigilanza attiva coinvolgenti i farmacisti territoriali, che però non sono stati in grado di creare un sufficiente bagaglio culturale e motivazionale tale da determinare una continuazione delle attività di farmacovigilanza all'interno delle farmacie. Si dovrebbe cercare di evitare queste oscillazioni per creare un sistema permanente, integrato e costante. Le motivazioni più importanti alla creazione di questa rete, intesa come proseguimento dei due progetti svolti, sono nate proprio durante gli incontri conclusivi del progetto, nel corso dei quali numerosi farmacisti hanno dimostrato interesse al proseguimento dell'opera di informazione e sensibilizzazione nei confronti dei cittadini in merito alla possibilità di segnalare le sospette reazioni avverse, hanno espresso l'esigenza di un aggiornamento continuo in tale direzione e hanno manifestato la volontà di confermare la pratica della farmacovigilanza quale aspetto costitutivo, fondamentale e qualificante dell'esercizio della professione di farmacista. E' perciò di estrema importanza riuscire a migliorare e implementare la comunicazione e l'interazione tra queste due figure, soggetti attivi nella gestione complessiva del farmaco, attraverso un modello formativo e di ricerca fondato sull'interesse attivo e, soprattutto, sulla compartecipazione di entrambi, poiché anche il farmacista entra pienamente in questo nuovo progetto per segnalare delle reazioni avverse giudicate di particolare rilevanza o quelle che il cittadino difficilmente sarà in grado di segnalare autonomamente.

Solamente una gestione e una "cultura integrata di farmacovigilanza tra cittadino e operatore sanitario" può portare a cambiamenti importanti nella pratica clinica, promuovere la crescita di una cultura della salute più attenta e vicina sia al cittadino che all'operatore e, infine, favorire lo sviluppo di organismi e strutture sanitarie più sicure e più efficienti. L'ambizione dello studio è, infatti, quella di creare una rete di formazione-informazione stabile, permanente e focalizzata sulla segnalazione dei danni da farmaci da parte del cittadino e del farmacista, denominata VigiRete. L'attuazione di una estesa e capillare farmacovigilanza, intesa fondamentalmente come l'insieme delle attività che vengono intraprese allo scopo di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci, può contribuire indirettamente anche alla diminuzione dei costi del Servizio Sanitario Nazionale.

Un progetto pilota è già stato svolto nella Regione del Veneto utilizzando un contributo incondizionato della ditta Bayer. Durante questa fase pilota è stato valutato l'interesse dei farmacisti al progetto tramite interventi di presentazione dello stesso effettuati nel corso di convegni e incontri che hanno visto il coinvolgimento anche delle farmacie private-convenzionate. E' stato definito un logo ed è stato creato un video per la Regione del Veneto che illustra le finalità della Rete delle farmacie territoriali. A tal fine, sono stati contattati e coinvolte le organizzazioni che maggiormente rappresentano le farmacie private-convenzionate nel Veneto e sono state raccolte le adesioni al progetto tramite la creazione di un sito web dedicato. L'utilizzo del sito ha consentito altresì di verificare come il web possa essere per tali farmacie, uno strumento efficace per la diffusione delle informazioni e per la raccolta

delle segnalazioni.

OBIETTIVO PRIMARIO

- Creare una rete di farmacie territoriali (denominata VigiRete) per aumentare e migliorare la sensibilizzazione e l'educazione della popolazione e dei farmacisti sulla possibilità e sull'importanza della segnalazione spontanea di sospette ADR

OBIETTIVO SECONDARIO

- Implementare il rapporto di fiducia e l'interazione farmacista/cittadino sulla gestione complessiva del farmaco, ottimizzando la comunicazione sull'uso corretto e appropriato del farmaco.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Numero delle schede di segnalazione da parte dei cittadini e dei farmacisti
- Partecipazione ai due corsi di Formazione a Distanza
- Partecipazione ai forum di discussione
- Numero di richieste da parte dei farmacisti sulla gestione complessiva del farmaco
- Accessi alla piattaforma www.vigirete.it

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Coordinamento del progetto.

Saranno invitate a partecipare tutte le farmacie territoriali della Regione del Veneto coinvolte nella fase pilota e quelle delle altre Regioni aderenti al progetto. Viene posto un limite massimo di partecipazione, per il primo anno, pari a circa il 50% delle farmacie presenti sul territorio di ogni Regione, per questioni economiche e organizzative, dal secondo anno tale limite sarà rivalutato.

CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DEL PROGETTO

VigiRete sarà una rete di farmacie operanti nel campo della farmacovigilanza e in diretta comunicazione sia con i Centri Regionali di FV sia fra di loro su tutte le problematiche inerenti il farmaco e il suo uso e si baserà sulla comunicazione come strumento di efficacia e di sicurezza terapeutica. Ciascun farmacista di ogni farmacia aderente dovrà svolgere le seguenti attività: continuare a informare e formare i cittadini su tutte le problematiche da farmaco che il cittadino espone al farmacista o che il farmacista individua grazie alle sue conoscenze (es.: interazioni, triangolo nero sui farmaci in monitoraggio, farmaci in gravidanza, farmaci contrassegnati da pittogramma doping etc.); promuovere e istruire il cittadino alla segnalazione dei danni da farmaco; segnalare delle reazioni avverse giudicate di particolare rilevanza o che il cittadino difficilmente è in grado di segnalare autonomamente. Per quest'ultimo aspetto il farmacista avrà la possibilità di effettuare la segnalazione sia on-line che tramite scheda cartacea. Si propone che i farmacisti aderenti alla rete abbiano un obiettivo annuale da raggiungere pari ad almeno 10 schede di segnalazione raccolte o compilate direttamente. Il progetto è articolato in cinque fasi e si avvale dell'utilizzo di strumenti informativi, comunicativi e di supporto a disposizione delle farmacie per la presentazione e per la messa in atto di VigiRete.

FASI DI REALIZZAZIONE

I Fase: preparazione di un nuovo opuscolo informativo e di un nuovo video, della durata massima di 10 minuti, per presentare e spiegare alle Regioni aderenti al progetto e ai titolari delle farmacie, cos'è VigiRete e quali sono le attività, gli obiettivi e le modalità di adesione. Verranno svolte delle riunioni a cui saranno invitati a partecipare i referenti regionali e i presidenti delle associazioni di categorie, es. Federfarma, Ordini Provinciali e Consulta Regionale degli Ordini dei Farmacisti. Durante queste riunioni verrà presentata VigiRete e verrà richiesta la collaborazione alle suddette associazioni.

II Fase: attraverso le Federfarma e gli Ordini Provinciali l'opuscolo informativo e il video verranno inviati, tramite e-mail, a tutte le farmacie con la richiesta di aderire a VigiRete.

III Fase: estensione del sito e della piattaforma alle Regioni aderenti e preparazione del materiale informativo.

IV Fase: alle farmacie aderenti verrà fornito il materiale informativo rivolto ai farmacisti e ai cittadini oltre che l'accesso al sito www.vigirete.it.

V Fase: campagna pubblicitaria indirizzata al cittadino per metterlo a conoscenza della realizzazione e operatività di VigiRete.

STRUMENTI INFORMATIVI, COMUNICATIVI E DI SUPPORTO A DISPOSIZIONE DELLE FARMACIE PER LA PRESENTAZIONE E PER LA MESSA DEL PROGETTO

a) Opuscolo informativo per i farmacisti, contenente:

- descrizione del significato e delle attività di VigiRete;
- descrizione dell'obiettivo relativo alla segnalazione di reazioni avverse da farmaci;
- istruzioni sull'invio delle eventuali schede raccolte e sulla loro gestione;
- contatti con il Centro Regionale di Farmacovigilanza. Il centro dovrà essere di aiuto e di supporto al farmacista. Esso dovrà farsi carico di soddisfare eventuali richieste da parte del farmacista sulla farmacovigilanza, mantenendo vivi i contatti con i farmacisti e aggiornando continuamente il sito www.vigirete.it
- descrizione di tutte le utilities della piattaforma informatica www.vigirete.it

b) Piattaforma informatica www.vigirete.it di supporto alle attività del farmacista contenente:

- Informazioni sulle principali e più frequenti ADR per i farmaci di maggiore utilizzo;
- Informazioni sulle interazioni per i farmaci di maggiore utilizzo e sulle interazioni con i cibi;
- Informazione sui farmaci bioequivalenti e biosimilari;
- News di farmacovigilanza (provenienti dall'AIFA, dalla letteratura, etc.)
- Consigli sulla comunicazione ai cittadini su tematiche complesse (farmaci bioequivalenti e biosimilari, triangolo nero, etc.)
- Informazione sull'andamento delle segnalazioni provenienti dalla farmacie aderenti a VigiRete e più in generale in Italia;
- Forum per richieste di informazioni da parte dei farmacisti e per condivisione di esperienze e opinioni
- Schede per segnalazione farmacista;
- Schede per segnalazione cittadini;
- Bollettini di FV (es. FOCUS Farmacovigilanza, etc.)
- Collegamento con l'applicativo VigiWork per la segnalazione on-line.

c) Accesso per i farmacisti partecipanti a due corsi FAD (Formazione a Distanza), di 10 e 5 crediti rispettivamente, sulla Farmacovigilanza e sull'inserimento delle segnalazioni on-line in VigiWork promossi dal Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

d) Scatola con fessura per la raccolta delle schede di segnalazione di ADR.

e) Opuscolo informativo rivolto ai cittadini sulla farmacovigilanza e sulla segnalazione delle reazioni avverse.

f) Adesivo di VigiRete che individui la farmacia come partecipante alla rete.

g) Poster promozionale delle attività

h) Schede cartacee per la segnalazione di ADR

TEMPISTICHE

Fase	Periodo	Descrizione
I fase:	4 mesi	Preparazione e condivisione dell'opuscolo informativo e del video destinati a tutte le Regioni aderenti. Riunioni con i referenti regionali, presidenti delle associazioni di categorie, Federfarma, Ordini Provinciali e Consulta Regionale degli Ordini dei Farmacisti.
II fase	3 mesi	Invio dell'opuscolo e del video alle farmacie con la richiesta di adesione. Raccolta delle adesioni
III fase	4 mesi	Preparazione sito e materiale informativo
IV fase	2 mesi	Preparazione e invio del materiale alle farmacie aderenti
V fase	1 anno	Partenza e avvio di VigiRete + campagna pubblicitaria diretta al cittadino

RISULTATI ATTESI

Conseguenze di quest'opera di sensibilizzazione e di educazione dovrebbero essere:
l'incremento e il miglioramento del rapporto comunicativo tra il cittadino ed il farmacista

1. l'aumento delle conoscenze sul profilo di sicurezza dei farmaci
2. l'incremento del numero delle schede di segnalazione inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza provenienti sia da cittadini che da farmacisti
3. migliore compliance e gestione dei farmaci da parte dei pazienti

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 230.000,00 Euro

*Riferito alle necessità della regione proponente

Dettaglio costi:

— Personale non dipendente (assegni di ricerca, borse di studio, contratti, consulenze,etc..)	€ 130.000
— Materiale per un coinvolgimento previsto di 600 farmacie:	
— Pieghevoli	€ 28.000
— Opuscoli	€ 6.000
— Scatole	€ 4.000
— Poster	€ 2.000
— Vetrofanie	€ 2.000
— Stampa schede di ADR	€ 13.000
— Allestimento kit + spedizione del materiale	€ 24.000
— Manutenzione sito www.vigirete.it	€ 5.000
— Corsi di Formazione a Distanza	€ 7.000
— Campagna pubblicitaria	€ 6.000
— Trasferte, missioni, rimborsi	€ 3.000

32