Allegato A

TITOLO DEL PROGETTO

Valutazione d'uso e monitoraggio ADR dei farmaci utilizzati in specifici settings ospedalieri (intensivo, non intensivo e subintensivo) durante emergenza COVID-19

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA RELATIVO ALLA PANDEMIA COVID-19

REGIONE:_____MARCHE

ENTE SSR: Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona

RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

Adriana Pompilio
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona
Direttore ff SOD Farmacia
Incarico dirigenziale di responsabilità di Struttura Operativa Semplice SOS "Farmacia Pediatrica"
Tel. 071/5964583-2976
Fax 071/5962980
e-mail: adriana.pompilio@ospedaliriuniti.marche.it

CURRICULUM VITAE

Nata a Chieti il 15.03.1964

TITOLI DI STUDIO

Maturità Classica presso il Liceo Ginnasio " G.B. Vico" di Chieti 60/60
Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Camerino 110/110 e lode
Specializzazione in Farmacia Ospedaliera presso l'Università degli Studi di Camerino 70/70 e lode
Master SIFO in farmacia clinica.
Master Universitario di II livello in "MANAGEMENT DI DIPARTIMENTI FARMACEUTICI" presso l'Università degli Studi di Camerino.
Master Universitario di II livello in "GALENICA TRADIZIONALE E CLINICA" presso l'Università degli Studi di Camerino
Perfezionamento in "Gestione manageriale del Dipartimento Farmaceutico" presso l'Università degli Studi di Camerino

ATTIVITA' PROFESSIONALE

1991-2020: Farmacista di ruolo- Ospedale Materno Infantile Salesi - poi Azienda Ospedali Riuniti Ancona
2000: Incarico specialistico funzionale di base.
2002: Incarico di natura professionale di Alta Specializzazione ("Nutrizione parenterale").
2007-2018: Incarico dirigenziale di responsabilità di Struttura Operativa Semplice SOS "Farmacia Galenica" con i seguenti obiettivi: Coordinamento dell'area delle preparazioni galeniche: preparazioni personalizzate, riduzioni di dosaggio, allestimento di farmaci orfani per pazienti pediatrici, Coordinamento delle attività del Laboratorio di Nutrizione Parenterale Totale (NPT) e galenici iniettabili, Coordinamento delle attività di informazione e documentazione, prontuario dei dietetici, gestione stupefacenti e sperimentazioni cliniche presso il Presidio Alta Specializzazione Materno-Infantile Salesi.
Dal 01.08.2018 a tutt'oggi: Incarico dirigenziale di responsabilità di Struttura Operativa Semplice SOS "Farmacia Pediatrica"
Dal 01/04/2019 a tutt'oggi Direttore ff SOD Farmacia AOU Ospedali Riuniti Ancona
Ha seguito numerosi progetti inerenti l'ambito pediatrico tra i quali un prontuario ragionato di utilizzo di antibiotici in pediatria, la problematica del glutine nelle specialità medicinali, l'allestimento di terapie ad hoc personalizzate a pazienti pediatrici, l'attività della Commissione Prontuario Terapeutico in ambito pediatrico, l'attività di stesura, revisione ed aggiornamento del Prontuario Dietetici pediatrico, gli aspetti relativi alla disinfezione, prevenzione infezioni, nutrizione parenterale e laboratorio galenico, certificazione ISO

9001:2008 e 9001:2015 (in qualità di RAQ).
Ha curato la segreteria scientifica e organizzativa di diversi convegni, si occupa d'informazione e documentazione, in particolare per la produzione galenica personalizzata e nutrizione parenterale destinata ai pazienti pediatrici.
Responsabile di Farmacovigilanza per l'Ospedale Salesi dal 2010 al 2016.
Responsabile di Farmacovigilanza per AOU Ospedali Riniti Ancona da aprile 2019 a tutt'oggi

ATTIVITA' DIDATTICA

Ha ricoperto incarico di insegnamento in "Farmacologia"(Corso di Diploma in Ostetrica/o - Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Ancona), svolto seminari in nutrizione pediatrica nell'ambito di "Chimica degli alimenti" (Scuola di Specializzazione in "Farmacia Ospedaliera"- Facoltà di Farmacia Università degli Studi di Camerino), in Galenica pediatrica (Master di II livello in galenica tradizionale e clinica Università degli Studi di Camerino)
Relatore e correlatore in tesi di master galenica tradizionale e clinica, di specializzazione in farmacia ospedaliera, di laurea in Farmacia.
Direttore scientifico di corsi Aziendali per infermieri pediatrici

PARTECIPAZIONE A CORSI DI FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Ha partecipato a più di 150 corsi di Formazione ed Aggiornamento.

PUBBLICAZIONI A CONVEGNI

Ha prodotto più di 100 pubblicazioni, in forma di lavori in extenso e abstracts

COMUNICAZIONI ORALI A CONVEGNI

Relatore a oltre 30 convegni nazionali

CONOSCENZA LINGUE STRANIERE E INFORMATICHE

Buona conoscenza inglese scritto. Conoscenza di base inglese parlato. Buona conoscenza dei principali sistemi informatici, ambiente Windows, Word Excel, Internet

TITOLO DEL PROGETTO

Valutazione d'uso e monitoraggio ADR dei farmaci utilizzati in specifici settings ospedalieri (intensivo, non intensivo e subintensivo) durante emergenza COVID-19

TIPOLOGIA DEL PROGETTO

- Piano di attività/Progetto regionale ■
- Progetto multiregionale ☐

AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) ■
- Informazione e formazione ■
- Valutazione dell'uso dei farmaci e degli effetti delle terapie farmacologiche nella pratica clinica usuale, sia in ambito territoriale che ospedaliero ■

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

Il 9 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che le autorità sanitarie cinesi avevano individuato un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato prima nell'uomo e classificato ufficialmente con il nome di SARS-CoV-2 o COVID-19
Il 30 gennaio, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha confermato i primi due casi di infezione da COVID-19 in Italia e il 21 febbraio ha confermato il primo caso autoctono in Italia (1)
A fronte di una mancanza di terapie specifiche per il nuovo coronavirus, tanto che nelle linee guida sull'assistenza ai pazienti sono state indicate solo terapie di supporto, come l'ossigeno-terapia, la somministrazione di fluidi e l'uso empirico di antibiotici per trattare eventuali co-infezioni batteriche, anche in Italia sono state avviate numerose sperimentazioni e ricerche e sono stati utilizzati farmaci al di fuori delle sperimentazioni cliniche, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il COVID-19 e sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate.
L'AIFA nella GU 69 del 17.03.2020 ha autorizzato l'utilizzo di clorochina, idrossiclorochina, lopinavir-ritonavir, darunavir-cobicistat, darunavir, ritonavir anche in regime ambulatoriale e in considerazione dell'alto livello di incertezza di tali terapie, ha ritenuto opportuno produrre schede informative con le prove di efficacia e sicurezza disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti COVID 19 e di queste ha prodotto aggiornamenti man mano che si sono resi disponibili (2) (3).
Di fatto comunque la pandemia ha portato all'utilizzo di molti farmaci in particolare di antivirali (off-label) e di immunosoppressori (per lo più all'interno di studi clinici o studi compassionevoli), questo perché alla viremia iniziale con coinvolgimento infiammatorio segue una fase della malattia che sembra dovuta alla risposta immunitaria; ma sono stati utilizzati anche altri farmaci quali eparine a basso peso molecolare (4) in particolare enoxaparina, unica con l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici, cortisonici quali il desametasone, utilizzato a basse dosi e per tempi limitati a causa anche dell'elevata possibilità di osteonecrosi della testa del femore (5) e antibiotici per co-infezioni batteriche
A fronte infatti di superinfezioni sono stati utilizzati antimicrobici ad ampio spettro sia come terapia mirata che empirica: i pazienti ricoverati in ospedale sono ad aumentato rischio di infezioni e la disregolazione immunitaria può creare un ambiente per la proliferazione batterica o fungina (6)
Secondo i dati del rapporto del 18 giugno 2020 dell'ISS la terapia antibiotica è stata comunemente utilizzata nel corso del ricovero (86% dei casi), meno usata quella antivirale (60%), più raramente la terapia steroidea (38%) e nel 23,6% sono state utilizzate tutte e tre le terapie (7)
Anche i dati di un rapporto di 552 ospedali in 30 province cinesi evidenziano che il 58% dei pazienti con COVID-19 è stato trattato con antibiotici e in particolare i fluorochinoloni, le cefalosporine, i carbapenemi, l'azitromicina, la vancomicina e il linezolid sono stati gli agenti empirici più comuni, ma mancano dettagli sui cicli di dosaggio e trattamento
Tale aspetto è importante, tra l'altro in un contesto già critico, perché potrebbe portare a notevoli conseguenze future: un utilizzo così diffuso in una stretta finestra di tempo può esercitare una forte pressione selettiva sui microrganismi ospedalieri (8)
Inoltre di grande importanza si è rivelata la storia medica del paziente (terapie già in atto dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 per patologie pregresse o concomitanti) e vi sono state ipotesi contrastanti sui possibili effetti avversi o protettivi dei farmaci antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (9,10) come pure sull'utilizzo e sulla sicurezza di ibuprofene e FANS (11)
Il tutto perché il SARS-CoV-2, come altri coronavirus patogeni umani, si lega alle cellule bersaglio attraverso l'enzima convertitore 2 dell'angiotensina (ACE2)(12) e si è ipotizzato che l'espressione di ACE2 possa essere aumentata da alcuni farmaci, incluso l'ibuprofene.

Alla luce di tutto questo e in tale scenario sanitario critico è auspicabile e necessario che vengano condotti studi per indagare se abitudini di vita (fumo), caratteristiche del paziente (obesità), terapie pregresse siano state importanti ai fini dell'evoluzione della patologia, se pazienti in trattamento con farmaci antivirali (es. pazienti con HIV) o con farmaci immunosoppressivi (es. pazienti con artrite reumatoide) abbiano sviluppato caratteristiche di patologia differenti, quali sono state le varie tipologie di approcci terapeutici nei diversi

settings ospedalieri (intensivo, non intensivo, subintensivo), gli effetti collaterali, le sospensioni di terapia, la durata dei trattamenti, l'utilizzo di terapia antibiotica, le scelte operate, i dosaggi utilizzati, le terapie concomitanti ivi comprese le terapie nutrizionali.
La farmacovigilanza attiva in tale contesto può rappresentare una valida fonte di informazione in settings così specifici (13): AIFA, in corso di pandemia ha fornito precisazioni in merito alla gestione delle ADR dando grande rilevanza alle stesse e ha sollecitato la qualità delle informazioni contenute nelle schede di segnalazione al fine di acquisire quante più notizie possibili, tuttavia l'emergenza non ha consentito uno stretto monitoraggio delle reazioni avverse, delle possibili interazioni tra farmaci, dei dosaggi utilizzati, degli usi offlabel, degli usi inappropriati (14).

1) https://www.iss.it/en/coronavirus
2) GU Serie Generale n.69 del 17.03.2020 Rimborsabilita' a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali clorochina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2.
3) https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19
4) Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27. DOI: 10.1111/jth.14817.
5) Tang C, Wang Y, Houshan L, et al. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *Lancet*. 2020;395(10239):1759-1760 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30749-2
6) Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 1 DOI:10.1093/cid/ciaa524
7) https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_11_giugno.pdf
8) Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2020; 369 DOI:10.1136/bmj.m1983
9) Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev* covid *Res* 2020 DOI:10.1002/ddr.21656 CDI
10) Fang L, Karakiulakis G, Roth M, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*.2020. DOI:10.1016/s2213-2600(20)30116-8. CDI
11) European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020;31:18-19
12) Zhou P, Yang XL, Wang XGet al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3 DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
13) www.farmacovigilanza.eu
14) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/COVID-19_segnalazione_sospette_reazioni_avverse.pdf/0984923a-fa86-1b61-0bc2-bec1fb9b9cea

OBIETTIVI

Obiettivi primari:

1) Analizzare i farmaci utilizzati nella popolazione con accesso ospedaliero in differenti settings (indicazioni, dose, durata del trattamento, tempi e motivazione della sospensione,

utilizzo in mono o pluriterapia, altro) in relazione anche all'età, alle patologie pregresse, alle patologie in atto.

2) Analizzare tutti gli utilizzi off-label
3) Creare un osservatorio privilegiato e specifico grazie ad una raccolta dati "mirata"
4) Migliorare la qualità delle informazioni grazie ad una collaborazione con i clinici in particolare nel recupero e integrazione delle schede di segnalazione di ADR (dati di posologia, durata trattamenti, indicazioni, altro).
5) Verificare le interazioni tra farmaci utilizzati
6) Operare un confronto tra i diversi settings ospedalieri e con la situazione nazionale ed internazionale sulla base dei continui aggiornamenti dei dati di letteratura

Obiettivi secondari:

1) Porre particolare attenzione agli utilizzi off-label, richiamando aspetti etici e normativi
2) Condividere le informazioni tra figure professionali diverse e in settings differenti al fine di migliorare anche l'appropriatezza prescrittiva
3) Condividere percorsi che conducano all'elaborazione di procedure (es. PDTA condivisi ospedale-territorio, protocolli di assistenza farmaceutica per la gestione delle terapie)
4) Contribuire alle azioni di Antimicrobial Stewardship al fine del contenimento dell'antibiotico resistenza
5) Intercettare ADR non segnalate grazie ad un approccio diretto con il paziente ove possibile (es distribuzione diretta)
6) Verificare se l'emergenza ha modificato le abitudini prescrittive

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- monitoraggio dell'uso dei farmaci maggiormente utilizzati (es. report e valutazione delle interazioni e delle ADR) in tale specifico contesto di pandemia
- diffusione capillare delle informazioni con report codificato confrontato con i dati nazionali e internazionali e con i dati di letteratura
- incremento del numero di segnalazioni di ADR in generale
- implementazione della qualità delle informazioni

MATERIALI E METODI

Descrivere i seguenti punti:

Strutture che potrebbero essere coinvolte nello studio:

- Medici ed infermieri dei Reparti di Pronto Soccorso, Cardiologia Semintensiva, Rianimazione e Malattie infettive

Caratteristiche organizzative e metodologiche del progetto:

Estrapolazione dall'analisi delle cartelle cliniche e/o dal confronto con i clinici, di tutti i dati relativi alle terapie utilizzate nei pazienti con diagnosi di COVID-19 creando un data-base/foglio di lavoro "efficace" da condividere con i professionisti coinvolti.

Estrapolazione dei dati relativi alle terapie utilizzate e in corso dei pazienti afferenti alla farmacia ospedaliera in distribuzione diretta, in specifici contesti e in specifiche patologie.

Predisposizione di una scheda di raccolta dati relativa alla terapia farmacologica ivi comprese le terapie pregresse e le terapie alla dimissione (ricognizione e riconciliazione)

Analisi delle interazioni tra farmaci grazie alla consultazione di database e banche dati con produzione di report di verifica.
Promozione di incontri multidisciplinari per sottolineare l'importanza della condivisione delle informazioni, l'uso off-label, la segnalazione spontanea della FV.
Monitoraggio semestrale dell'andamento del progetto per ottimizzare le risorse, migliorare gli esiti, promuovere la cultura della sicurezza, implementando il coinvolgimento del personale clinico e infermieristico
Redazione di materiale informativo di supporto agli operatori nella compilazione della scheda di segnalazione e tutti i links utili per accedere al sito di farmacovigilanza per poter scaricare la scheda anche in formato elettronico nonchè tutte le informazioni d'interesse nello specifico oggetto del progetto.
Sensibilizzazione degli operatori alla raccolta dati
Sensibilizzazione alla segnalazione delle ADR (segnalazione spontanea)

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Provincia
Pronto soccorso			AOU Ospedali Riuniti Ancona		
Cardiologia semintensiva			AOU Ospedali Riuniti Ancona		
Rianimazione			AOU Ospedali Riuniti Ancona		
Malattie infettive			AOU Ospedali Riuniti Ancona		
Farmacia			AOU Ospedali Riuniti Ancona		

RISULTATI ATTESI

Descrivere i risultati attesi e l'impatto sulla pratica clinica

- Individuazione delle categorie di farmaci maggiormente utilizzati
- Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e della conoscenza degli effetti collaterali, anche al fine di produrre dati per un'accurata rivalutazione del profilo di sicurezza
- Miglioramento delle conoscenze in ambito di FV e facilitazione di accesso al sistema di segnalazione da parte dei professionisti (medici, farmacisti infermieri ed altri operatori sanitari)

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: 50.000
**l'ammontare del finanziamento richiesto dovrà essere riferito al costo complessivo del progetto indipendentemente dalla durata dello stesso.*

Dettaglio costi:

- Costo del personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi (**24.000 euro)**
- Attrezzature, Servizi, Materiali di consumo: cancelleria, Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione) **1000 euro**

DURATA DEL PROGETTO

Indicare la durata complessiva del progetto (in anni) in relazione al finanziamento richiesto: **2 anni**

AUTOCERTIFICAZIONE (ai sensi degli artt. 46-47 del DPR n. 445 del 28/12/2000)

Autocertificare che l'importo richiesto sarà impiegato per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

*Data*_____ *Firma del Responsabile* _____

Allegato B

TITOLO DEL PROGETTO: "Gestione integrata delle segnalazioni di farmacovigilanza post-covid"

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA RELATIVO ALLA PANDEMIA COVID-19

REGIONE: Marche
ENTE SSR: Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO: Dr.ssa Giulia Burroni

TITOLO DEL PROGETTO: "Gestione integrata delle segnalazioni di farmacovigilanza post-covid"

AREA TEMATICA
Farmacovigilanza

POPOLAZIONE IN STUDIO
Pazienti area Oncoematologica e Patologie croniche afferenti al servizio Farmacia Ospedaliera

RAZIONALE DELLO STUDIO
La drammatica esperienza della diffusione della pandemia da virus SARS2-COV19 ha posto il sistema sanitario di fronte a problemi e sfide mai affrontati prima d'ora. In aggiunta a quello di natura clinica, elevato è stato l'impegno richiesto a tutti gli operatori sanitari anche sul fronte organizzativo, in particolar modo nella gestione della continuità dell'assistenza ai pazienti non Covid-positivi che, nel periodo del lockdown, hanno dovuto affrontare i disagi della ridotta mobilità da una parte e della riduzione delle prestazioni dall'altra.
Nell'ambito delle attività dell'U.O. Farmacia si è cercato, in tale periodo, di attenuare i particolari disagi derivanti dal contesto emergenziale attivando un servizio di consegna domiciliare dei farmaci e assistenza telefonica ai pazienti con cronicità noti al servizio, attività che ha permesso di individuare l'opportunità dello sviluppo di una riorganizzazione del servizio al paziente, volto alla promozione di percorsi di assistenza integrata e di farmacovigilanza, che costituisce il razionale del presente progetto.

OBIETTIVI

Obiettivi primari dello studio:
- Creazione di un sistema integrato a "rete" farmacista/MMG/specialista ospedaliero, per la gestione delle interazioni / incompatibilità tra i farmaci prescritti/assunti dal paziente (compresi

parafarmaci/autosomministrazioni) e delle reazioni avverse.

Obiettivo secondario dello studio:

- Riorganizzazione del servizio al paziente con patologia cronica attuata mediante:
  - Creazione di un database dei pazienti (ricognizione), classificati secondo la patologia (oncoematologici, dializzati, trapiantati, ecc.) e popolamento con i relativi dati sanitari;
  - Individuazione delle categorie di riferimento del progetto e delle priorità di attuazione (step di avvio), scelta dei pazienti per l'avvio e la sperimentazione del progetto;
  - Formazione di una "Agenda" per l'accoglienza del paziente (incontri su appuntamento) e scelta del percorso assistenziale (dispensazione del farmaco/ci, colloquio personalizzato, gestione delle interazioni tra farmaci);
  - Registrazione su apposito applicativo dello svolgimento del percorso assistenziale e delle notizie acquisite nel corso degli incontri.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Indicatori:

- INTERAZIONI IMPORTANTI TRA FARMACI (interazioni gravi/totale ADR)
- EFFETTI COLLATERALI (n. segnalazioni ADR)
- PAZIENTI TRATTATI / PAZIENTI PERSI
- COMPLIANCE (giorni di terapia assunta/giorni terapia prescritta)
- EFFICACIA NEL MIGLIORAMENTO DELLE TERAPIE (n. terapie riviste/n. terapie totali)

MATERIALI E METODI.

DESCRIZIONE DEL PERCORSO.

Azione 1	**Rilevazione interazioni tra farmaci e eventuali reazioni avverse. Compilazione schede ADR. Popolamento database.** Nella fase iniziale si crea il database integrando i dati anagrafici dei pazienti con i dati derivati dalle cartelle cliniche*. **Si analizzano le interazioni tra i farmaci assunti e le eventuali reazioni avverse compilando una griglia che riporta la gravità delle interazioni + scheda ADR**; l'operazione è supportata da strumenti informatizzati che incrociano i dati. I risultati ottenuti vengono discussi e condivisi con i medici specialisti e di medicina generale per individuare la strategia terapeutica da intraprendere. * allo scopo sarà necessario richiedere ed acquisire le autorizzazioni previste dal Reg. (UE) 2016/679 GDPR.
Azione 2	**Creazione di un sistema di prenotazione per contingentare gli accessi in farmacia** Il paziente prenota il giorno del ritiro del farmaco tramite un portale dedicato o App.

	Nelle prime fasi di sperimentazione del progetto la fase della prenotazione può essere gestita via telefono. Gli appuntamenti saranno scaglionati ogni 10 minuti.
Azione 3	**Accoglienza del paziente.** Il paziente viene accolto dal farmacista che lo intervista sulle sue condizioni di salute derivanti dall'assunzione del/dei farmaci e degli eventuali effetti collaterali riscontrati (compilazione delle ADR), compliance. La scheda del paziente viene integrata inserendo anche le informazioni derivanti dal consumo di farmaci da banco, senza obbligo di prescrizione, integratori, farmaci fitoterapici , omeopatici. Dopo l'intervista viene consegnato il farmaco prenotato e al paziente vengono fornite indicazioni sulle modalità più indicate di assunzione.
Azione 4	**Condivisione.** I dati raccolti vengono condivisi con i MMG e gli specialisti dell'Azienda Ospedaliera ed analizzati sia con il clinico dedicato che in team.
Azione 5	**Creazione di una "enciclopedia" delle interazioni.** Incrociando i dati rilevati durante il percorso con i database disponibili in rete sulle interazioni tra farmaci, sarà possibile creare una "enciclopedia" di real data, registrata su apposito supporto, che registrerà lo storico dei pazienti proprio dell'Azienda Marche Nord, cui attingere per ogni valutazione del caso.

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Provincia
Farmacia	Mauro	Mancini	AOORMN	Pesaro	PU
Ematologia	Giuseppe	Visani	AOORMN	Pesaro	PU
Oncologia	Paolo	Alessandroni	AOORMN	Pesaro	PU
Nefrologia	Marina	Di Luca	AOORMN	Pesaro	PU

RISULTATI ATTESI

- Implementazione di un sistema integrato a "rete" farmacista/MMG/specialista ospedaliero, per la gestione delle interazioni / incompatibilità tra i farmaci prescritti/assunti dal paziente (compresi parafarmaci/autosomministrazioni) e delle reazioni avverse.
- Popolamento di un database tale da creare una "enciclopedia" di real data, registrata su apposito supporto, che registrerà lo storico dei pazienti proprio dell'Azienda Marche Nord, cui

attingere per ogni valutazione del caso.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto: € 50.000

Dettaglio costi:

- Costo del personale non dipendente

DURATA DEL PROGETTO:
2 ANNI

AUTOCERTIFICAZIONE (ai sensi degli artt. 46-47 del DPR n. 445 del 28/12/2000)

Autocertificare che l'importo richiesto sarà impiegato per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

Data _____ *Firma del Responsabile* ----------

Allegato C

TITOLO DEL PROGETTO
Ruolo dei farmaci anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) sul paziente positivo al COVID-19 in AV1

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA RELATIVO ALLA PANDEMIA COVID-19

(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 30 marzo 2017)

REGIONE: Marche

RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO:
Dott.ssa Anna Maria Resta, ASUR Marche – AV1, Direttore Servizio Farmaceutico Territoriale– AV1 di Fano-Pesaro-Urbino, Via Tazzoli 15, 0721/1932512 fax, 0721/1932515 e-mail: anna.resta@sanita.marche.it

RESPONSABILE DEL COORDINAMENTO *(da compilare solo nel caso di progetto multiregionale): Indicare, se diverso dal Responsabile tecnico-scientifico:* nome, cognome, struttura d'appartenenza, funzione, indirizzo, telefono, fax, e-mail;
Inserire anche un breve CV (max 500 parole)

TITOLO DEL PROGETTO
Ruolo dei farmaci anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) sul paziente positivo al COVID-19 in AV1

TIPOLOGIA DEL PROGETTO

- Piano di attività/Progetto regionale ☑
- Progetto multiregionale ☐

AREA TEMATICA
Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- Valutazione dell'efficacia dei farmaci anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) e degli effetti di tali terapie farmacologiche nel trattamento dei pazienti positivi al Covid-19, sia in ambito territoriale che ospedaliero.
- monitoraggio di ADR eventualmente trasmesse in conseguenza all'utilizzo dei farmaci in oggetto e concausa del COVID-19

POPOLAZIONE IN STUDIO

- Pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) risultati positivi al Nuovo Coronavirus (COVID-19).

RAZIONALE DELLO STUDIO

SARS-CoV2 è un virus della famiglia delle Coronaviridae identificato per la prima volta alla fine del 2019 nella provincia cinese di Hubei, definito a febbraio 2020, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, come malattia da Nuovo Coronavirus (COVID-19). A causa dell'esponente diffusione del virus, l'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato tale malattia come pandemia. In Italia al 18/06/2020 sono risultati positivi 238.159 pazienti dall'inizio della pandemia, e nello specifico nella Regione Marche sono 6.768 di cui 2.755 nella provincia dell'Area Vasta 1.

Il SARS-CoV2 induce nell'ospite una immuno-risposta eccessiva, aberrante e non efficace associata ad una grave patologia polmonare, che può portare alla morte del paziente. Alcuni pazienti hanno sviluppato un distress respiratorio acuto (ARDS) con un caratteristico quadro radiologico; inoltre in molti pazienti con sintomatologia grave è stato riscontrato, nelle concentrazioni plasmatiche, un eccesso di citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα). Inoltre i dati disponibili provenienti dalla recente letteratura sulla infezione da SARS-CoV2 in Cina hanno evidenziato che questa esagerata risposta infiammatoria provocata dal virus rappresenta in questi pazienti uno dei più importanti fattori prognostici negativi, danno polmonare cronico e fibrosi polmonare con disabilità e ridotta qualità della vita. Al 25/03/2020 è stato approvato da AIFA uno studio randomizzato multicentrico in aperto sull'efficacia della somministrazione del Tocilizumab (anticorpo monoclonale umanizzato IgG I K diretto contro il recettore umano di IL-6) in fase precoce nei confronti della terapia standard, conclusosi anticipatamente in quanto non dimostrava alcun beneficio clinico rilevante per i pazienti. In questo progetto, invece, si vuole verificare se vi è stata una minor incidenza di sintomi da SARS-CoV2 in pazienti in trattamento con tale tipologia di farmaci sulla base della loro indicazione terapeutica.

OBIETTIVI

Descrivere i seguenti punti:

Obiettivi primari dello studio :

- Determinare se l'incidenza della malattia da SARS-CoV2 è minore in pazienti in trattamento, secondo indicazione terapeutica, con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23).
- Determinare se la sintomatologia della malattia da SARS-CoV2 risulta attenuata in pazienti in trattamento, secondo indicazione terapeutica, con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23).

Obiettivo secondario dello studio:

- Individuare quale principio attivo tra quelli analizzati è maggiormente efficace nel ridurre i

sintomi della malattia da SARS-CoV2

- Valutare tempo necessario affinché la terapia con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) possa essere rilevante nella malattia da Nuovo Coronavirus

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- N° pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)/N° pazienti positivi con degenza ospedaliera/N° pazienti positivi alla malattia di COVID-19 presso l'AV1
- N° pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)/N°pazienti positivi domiciliati/N° pazienti positivi alla malattia di COVID-19 presso l'AV1
- N° di piani terapeutici attivi per ogni principio attivo analizzato/ N° pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)/N° pazienti positivi domiciliati/N° pazienti positivi alla malattia di COVID-19 presso l'AV1
- Data inizio del piano terapeutico/Principio attivo analizzato dei farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)/N° pazienti positivi domiciliati/N° pazienti positivi alla malattia di COVID-19 presso l'AV1

MATERIALI E METODI

Lo studio si basa sulla raccolta e analisi dei dati ricavati dagli esiti positivi dei tamponi effettuati presso l'AV1, dalla terapia in atto di tali pazienti e dal decorso della malattia (degenza ospedaliera/domicilio). Nello studio sono considerati i soli pazienti in terapia con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) risultati positivi al Nuovo Coronavirus.

Disegno dello studio: i dati saranno raccolti con il metodo dell'osservazione retrospettiva mediante la creazione di un database per l'analisi di dati relativi a pazienti risultati positivi alla malattia del Nuovo Coronavirus, alla gravità e tipo di sintomatologia riscontrata (necessità di cure ospedaliere o cure a domicilio), al tipo di terapie in atto per contrastare patologie preesistenti con particolare attenzione a pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23), e principio attivo di farmaco utilizzato.

Il progetto si articola nelle seguenti fasi:

I. Individuazione dei pazienti risultati positivi alla malattia del Nuovo Coronavirus presso l'AV1

II. Analisi della tipologia di cure ricevute da tali pazienti (ospedalizzazione/domicilio)

III. Analisi delle terapie in atto al momento dell'insorgere della patologia da SARS-CoV2 ed individuazione dei soli pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari

anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23).

IV. Raccolta di informazioni per i singoli pazienti individuati: caratteristiche (sesso, età), prescrizioni (tipo di farmaco, posologia e durata del trattamento)

V. schede ADR

- ***Strutture coinvolte nello studio:***
  - ✓ Direzione ospedaliera
  - ✓ Distretto
  - ✓ Dipartimento di Prevenzione SISP
  - ✓ Sistemi Informativi
  - ✓ Regione ARS

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Per "Unità operative" si intendono i centri che collaborano attivamente al progetto attraverso una (o più) attività.
Nelle colonne denominate "Nome" e "Cognome", indicare il nominativo del referente del progetto per ogni unità.

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Provincia
Servizio Farmaceutico territoriale	Anna Maria	Resta	ASUR – AV1	Fano	PU

RISULTATI ATTESI

- Analizzare la gravità della patologia nei pazienti in trattamento con farmaci biologici originator e biosimilari anti TNF-alpha e inibitori dell'interleuchina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)
- Individuare il principio attivo più efficace nel ridurre i sintomi della malattia da Nuovo Coronavirus

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 161.677,36

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

Dettaglio costi:

- Costo del personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi, ecc
- Attrezzature: PC, abbonamenti a riviste mediche, a banche dati, fax, ecc.
- Servizi
- Materiali di consumo: cancelleria
- Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc.
- Altri: specificare in modo dettagliato motivando la spesa

DURATA DEL PROGETTO:

Un anno

AUTOCERTIFICAZIONE (ai sensi degli artt. 46-47 del DPR n. 445 del 28/12/2000)

Autocertificare che l'importo richiesto sarà impiegato per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

*Data*_____ *Firma del Responsabile* _____

Allegato D

TITOLO DEL PROGETTO: STUDIO PASS FARMACI E COVID-19

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA RELATIVO ALLA PANDEMIA COVID-19

REGIONE: Marche
ENTE SSR: INRCA-IRCCS
RESPONSABILE TECNICO - SCIENTIFICO DEL PROGETTO: DR. MASSIMO M. G. DI MUZIO, DR.SSA MARIANNA NAPOLETANO

TITOLO DEL PROGETTO: STUDIO PASS FARMACI E COVID-19

AREA TEMATICA: COVID-19 E FARMACOVIGILANZA

POPOLAZIONE IN STUDIO
Tutti i pazienti COVID trattati sia con farmaci già approvati da AIFA sia nei casi di utilizzo da uso compassionevole o altro autorizzato da CE della Regione Marche/INRCA.

RAZIONALE DELLO STUDIO
La malattia di Corona Virus si sviluppa in quattro fasi e definite in base alla gravità clinica: lieve, moderata, severa e critica. Il *China CDC* ha sviluppato uno studio epidemiologico su 44.672 casi confermati, di cui l'80,9% erano affetti da polmonite lieve/comune, il 13,8% erano casi gravi, il 4,7% erano casi critici. Il relativo tasso di mortalità per i pazienti critici era del 49% in pazienti che presentavano comorbidità (malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, ipertensione, tumori) e con tassi di mortalità più elevati (10,5%, 7,3%, 6,5%, 6,0%, 5,6% rispettivamente) rispetto a quelli senza comorbidità (0,9%). La media per la comparsa del primo sintomo, la dispnea, era di circa 5,0 giorni, al ricovero in ospedale di 7,0 giorni e all'ARDS di 8,0 giorni. Ne consegue che la malattia può progredire rapidamente da moderata a grave/critica.

La gravità clinica è valutata alla diagnosi di COVID19:

- **pazienti lievi**: mostrano solo sintomi lievi senza riscontri radiografici;
- **pazienti moderati**: mostrano febbre, sintomi respiratori e segni radiografici di polmonite;
- **pazienti gravi**: mostrano febbre, sintomi respiratori e segni radiografici di polmonite *più* almeno uno dei tre criteri: RR> 30 volte/min, saturazione di ossigeno <93% sull'aria ambiente, PaO2/FiO2 <300 mmHg.
- **pazienti critici**: devono soddisfare uno dei tre criteri: insufficienza respiratoria che necessita di ventilazione invasiva e/o shock settico e/o insufficienza multipla di organi.

Al momento non esistono *golden standard* di riferimento e trattamenti di comprovata efficacia per ridurre la progressione della malattia da lieve/moderata a grave/critica, in particolare per contrastare la tempesta di citochine.

L'AIFA (https://www.aifa.gov.it) attualmente indica:

1. **farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID 19:** eparina a basso peso molecolare, Azitromicina, Darunavir/Cobicistat, Idrossiclorochina e Lopinavir/Ritonavir;
2. **Sperimentazioni cliniche – COVID 19**: l'AIFA ha autorizzato 35 Sperimentazioni Cliniche;
3. **Programmi di uso compassionevole – COVID-19:**
   - **Ribavirina per soluzione inalatoria** - Bausch Health
   - **Solnatide** - APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH
   - **Remdesivir** - Gilead
   - **Canakinumab** - Novartis
   - **Ruxolitinib** - Novartis

La recente insorgenza della pandemia da Coronavirus Sars-Cov-2 ha evidenziato alcune caratteristiche cliniche legate alla complicanza più frequente e più letale, ovvero lo sviluppo di una polmonite su base infiammatoria alimentata da un rilascio eccessivo di citochine, la cosiddetta Sindrome da Rilascio di Citochine (CRS).

Nei pazienti deceduti e affetti da Covid-19 i sintomi di esordio più comuni sono la febbre e la dispnea (difficoltà a respirare), mentre meno comuni sono i sintomi gastrointestinali (diarrea) e l'emottisi, l'emissione di sangue dalle vie respiratorie ad esempio con un colpo di tosse. Febbre e dispnea sono presenti come sintomi di esordio rispettivamente nell'86% e nell'82% dei casi esaminati. Altri sintomi iniziali riscontrati sono tosse (50%) e appunto diarrea ed emottisi (5%). Dall'analisi dei dati su soggetti deceduti, tuttavia, emerge anche un'altra informazione importante: chi soffre di patologie cardiovascolari o metaboliche è comunque a rischio su questo fronte, magari perché iperteso o diabetico, e appare a maggior rischio di complicazioni gravi e di decesso legato all'infezione da Sars-CoV-2. Un'analisi dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) conferma quanto verificato in Cina da parte del *Center for disease control and prevention cinese* (Ccdc) e pubblicato su JAMA: nei decessi italiani la comorbilità più rappresentata è l'ipertensione (presente nel 74,6% del campione), seguita dalla cardiopatia ischemica (70,4%). Certo, la carenza di ossigeno legata alla scarsa attività degli alveoli polmonari "intaccati" dalla polmonite è un fattore critico.

Le strategie terapeutiche sono concentrate sul blocco della replicazione del Virus Sars-Cov-2 mediante terapia antivirale a volte associata a clorochina come da esperienze in Cina, mentre dall'altra parte per controllare la potente reazione infiammatoria che determina la polmonite interstiziale, si è utilizzato una terapia eroica con anticorpi monoclonali quali il tocilizumab e altri in fase di analisi avanzata in studio, in grado di bloccare la tempesta da rilascio di citochine (*Citokyne Release Syndrome*).

Questa riflessione parte dal presupposto che farmaci o strategie terapeutiche già sperimentate in Cina, tra queste l'utilizzo del tocilizumab, possono essere di utilità nello spegnimento della potente reazione infiammatoria mediante il blocco della azione dell'interleuchina 6 (IL6). Sarebbe dunque auspicabile riuscire a contenere questa cascata infiammatoria a monte del punto di attacco del blocco dell'IL6. In questo contesto, la riflessione, e di conseguenza la proposta di *trials* clinici, è l'utilizzo della colchicina quale potente anti-infiammatorio in grado di bloccare/limitare l'innesco della sindrome da rilascio di citochine e come ben schematizzato in questo grafico ripreso da una recente pubblicazione su *Circulation* (Ridker et al Circulation 2020) modificata con indicazione dei punti di attacco degli anticorpi monoclonali tocilizumab (Roche) e sarilumab (Sanofi) e della colchicina.

È evidente quindi che la componente infiammatoria gioca un ruolo importante nella patogenesi pneumologica osservata nelle infezioni da Sars-CoV-2.

OBIETTIVI

Obiettivi primari dello studio:
Il seguente Studio PASS è finalizzato a raccogliere i dati di farmacovigilanza come studio di registro di patologia COVID 19 con l'obiettivo di catturare tutti gli eventi avversi (in maniera proattiva) correlati all'uso sia dei farmaci già approvati da AIFA sia nei casi di utilizzo da uso compassionevole o altro autorizzato da CE della Regione Marche/INRCA e oggi utilizzati per la Covid 19 in Italia e, nello specifico, nella Regione Marche.

In questo caso, un registro di patologia consentirebbe alla Regione Marche di acquisire un potente *know how* sugli effetti collaterali registrati in corso di trattamento di Covid 19 in differenti stati di gravità.

Obiettivo secondario dello studio:
È chiaro che un progetto di Farmacovigilanza attiva richiede che i rispettivi centri della Regione siano addestrati a monitorare e favorire le segnalazioni da parte dei clinici.
Attualmente non risultano agli scriventi progetti di tale natura: pertanto si ritiene sarebbe un "primato" per la Regione Marche. Inoltre, permetterebbe il coinvolgimento di tutti i responsabili aziendali della Farmacovigilanza delle Marche.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI
ANALISI RETROSPETTIVA DELLE ADR NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI COVID-19

MATERIALI E METODI:
ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI COVID-19 SIA SPONTANEE SIA SU SEGNALAZIONE.

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Città	Provincia
UO FARMACIA CLINICA	MASSIMO M. G.	DI MUZIO	INRCA-IRCCS	ANCONA	AN
UO FARMACIA CLINICA	MARIANNA	NAPOLETANO	INRCA-IRCCS	ANCONA	AN
UO FARMACIA CLINICA	CRISTINA	PANEBIANCO	INRCA-IRCCS	ANCONA	AN
UO FARMACIA CLINICA	LUCA	PAOLETTI	INRCA-IRCCS	ANCONA	AN
UO MEDICINA	SIMONA	DEL PRETE	INRCA-IRCCS	ANCONA	AN

RISULTATI ATTESI
Incidenza delle reazioni avverse sul campione a livello regionale dei pazienti COVID-19 trattati con le terapie indicate dall'AIFA.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto: € 50.000

Dettaglio costi:

- Costo del personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi, ecc: € 30.000
- Attrezzature: PC, abbonamenti a riviste mediche, a banche dati, fax, ecc. € 15.000
- Servizi
- Materiali di consumo: cancelleria
- Pubblicazioni, Convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc.: € 5.000
- Altri: specificare in modo dettagliato motivando la spesa

DURATA DEL PROGETTO: BIENNALE

AUTOCERTIFICAZIONE (ai sensi degli artt. 46-47 del DPR n. 445 del 28/12/2000)
Autocertificare che l'importo richiesto sarà impiegato per la realizzazione del progetto, in accordo con la durata e i contenuti riportati nel protocollo di studio.

Ancona, _____ *Firma del responsabile*