



ALLEGATO A alla Dgr n. 26 del 19 gennaio 2016

REGIONE: VENETO

Progetto n. 1

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Dr.ssa Anna Michela Menti

Farmacista - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Rio Novo 3493, 30125 Dorsoduro, Venezia

Tel. 041-2793412, Fax. 041-2793468

e-mail: annamichela.menti@regione.veneto.it

Curriculum vitae

Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche presso l'Università degli Studi di Padova e Dottorato di ricerca in Ingegneria dei Tessuti e dei Trapianti presso la stessa Università.

Dal 2007 - Segreteria tecnico-scientifica del Comitato Etico della Provincia di Verona e segreteria scientifica di IHSP-*Italian Horizon Scanning Project*, Ulss 20 di Verona

Dal 2011 - Dipendente di Dialogo sui Farmaci srl

Dal 2013 – Farmacista del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, sede di Venezia. Supporto alle attività di segreteria della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e alle attività del Settore Farmaceutico Regionale per le aree relative alla sperimentazione, usi off-label e 648.

Autrice di pubblicazioni nazionali e internazionali nelle materie di interesse.

TITOLO DEL PROGETTO

Sicurezza nell'uso dei Farmaci off-label in ambiente ospedaliero (Progetto SAFER)

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): tutti i pazienti sottoposti a trattamento con farmaci off-label

RAZIONALE DELLO STUDIO

Nella normale pratica clinica, un medico prescrive un farmaco attenendosi alle indicazioni autorizzate e contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Tuttavia è possibile che un medico decida di utilizzare un farmaco per un'indicazione o un dosaggio o una popolazione o una via di somministrazione non prevista nell'RCP, uso che si configura *off-label*.

La normativa italiana prevede che l'utilizzo *off-label* di un farmaco possa avvenire in 3 casi:

1. quando un farmaco è in sperimentazione clinica per un'indicazione/dose/via di somministrazione/popolazione diversa da quella già autorizzata;
2. per singolo paziente con richiesta effettuata ai sensi della c.d. *Legge di Bella* (legge n. 94/1998), sotto la diretta responsabilità del medico, sulla base di dati favorevoli derivanti da studi di fase II e dopo aver acquisito il consenso informato del paziente;
3. quando un farmaco rientra in uno degli elenchi predisposti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) secondo quanto stabilito dalla Legge 648/96 e dal provvedimento CUF del 20 luglio 2000. Gli elenchi sono

riconducibili a due categorie di utilizzi: la prima include i farmaci dell'elenco principale soggetti a monitoraggio clinico e dei dati di spesa secondo quanto disposto dalle determinazioni AIFA di inserimento in elenco, e la seconda costituita dai medicinali aventi un "uso consolidato" che include i farmaci il cui utilizzo è supportato da numerose evidenze scientifiche pubblicate su riviste internazionali e per i quali AIFA non richiede alcun tipo di monitoraggio.

Una recente pubblicazione della Mayo Clinic evidenzia come il 21% delle prescrizioni mediche si configuri come *off-label*; alcune categorie di pazienti raggiungono percentuali ancora più elevate e questo accade soprattutto nei pazienti pediatrici (78,9%), in quelli anziani e in pazienti con malattie psichiatriche, ovvero in quelle popolazioni solitamente non rappresentate nei trial clinici [Wittich CM et al., Mayo Clin Proc 2012; 87: 982-90]. Il monitoraggio di tali pazienti si configura quindi come step fondamentale per il controllo della terapia sia per la valutazione del beneficio del trattamento somministrato, che per la comparsa di eventuali eventi avversi.

Per i farmaci ad uso sperimentale e per quelli rientranti nell'elenco principale nella Legge 648/96, il controllo della terapia viene effettuato con scadenze prestabilite e secondo dei parametri definiti ed esplicitati, rispettivamente, nel protocollo di studio o nelle determinazioni AIFA di inserimento in elenco; per i farmaci che presentano un uso consolidato autorizzato attraverso la stessa Legge, la normativa nazionale non prevede alcun tipo di monitoraggio, in quanto si suppone che le evidenze a supporto del loro utilizzo siano così ampie da non necessitare alcun tipo di approfondimento. L'utilizzo che maggiormente sfugge al governo clinico sia da parte delle Regioni che dell'AIFA risulta essere quello effettuato secondo la Legge di Bella. Si configura pertanto la necessità di adottare uno strumento che possa essere di supporto per il monitoraggio dei trattamenti che rientrano in detta fattispecie.

Il progetto SAFER mira ad implementare un Registro informatizzato per la gestione delle richieste, autorizzazioni e monitoraggio clinico dei trattamenti prescritti in ambiente ospedaliero per singolo paziente e autorizzati ai sensi della Legge di Bella. Il Registro permetterà di monitorare in modo più appropriato e analitico gli esiti del trattamento, individuando altresì eventuali reazioni avverse o utilizzi inefficaci. Lo strumento si propone inoltre di favorire la gestione dei flussi informativi tra le diverse figure professionali coinvolte.

OBIETTIVO PRIMARIO

- Migliorare il monitoraggio dei farmaci *off-label* prescritti in ambiente ospedaliero

OBIETTIVO SECONDARIO

- Migliorare il controllo delle prescrizioni *off-label* effettuate in ambiente ospedaliero con la messa a disposizione, per ogni Azienda sanitaria, di un proprio cruscotto informativo

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Valutazione del numero e tipologia di farmaci prescritti *off-label* e rispettive indicazioni
- Quota di pazienti pediatrici sottoposti a trattamenti *off-label*
- Quota di pazienti anziani sottoposti a trattamento *off-label*
- Quota di altre categorie di pazienti sottoposti a trattamento *off-label* (donne in gravidanza, pazienti psichiatrici e altro)
- Valutazione dell'efficacia e sicurezza dei trattamenti utilizzati

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Definizione del progetto, coordinamento del gruppo di lavoro per l'implementazione del Registro, supervisione nelle fasi di formazione all'uso dell'applicativo da parte degli utenti coinvolti anche secondo normativa regionale (clinici prescrittori, farmacisti e direzione sanitaria), analisi delle prescrizioni, progettazione della reportistica, divulgazione della reportistica e dei risultati a tutte le ULSS e strutture private-accreditate coinvolte.

CINECA

Partner tecnologico per lo sviluppo della piattaforma informatizzata, supporto agli utenti per l'uso dell'applicativo, supporto per l'elaborazione della reportistica e degli indicatori individuati.

Servizio Farmaceutico della Regione Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione, gestione e coordinamento del progetto.

Strutture ospedaliere delle Aziende Sanitarie regionali e strutture private-accreditate

Gestione delle richieste *off-label* e autorizzazioni attraverso l'uso dell'applicativo.

Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende ULSS del Veneto

Analisi dei dati e divulgazione della reportistica.

MATERIALI**Applicativo informatizzato**

Per gli utenti medici, farmacisti, Direzione Sanitaria, Servizi Farmaceutici ospedalieri e territoriali, Settore Farmaceutico Regionale.

Reportistica

Reportistica annuale sull'andamento della prescrizione *off-label* e sugli indicatori del progetto.

Eventuali incontri e gruppi di lavoro

Istituzione di un eventuale gruppo di lavoro formato da referenti del CRUF, del Settore Farmaceutico Regionale e dei Servizi Farmaceutici Territoriali per l'analisi dei dati e discussione di eventuali problematiche connesse all'uso *off-label* dei farmaci.

RISULTATI ATTESI

1. Maggior consapevolezza dell'uso di farmaci *off-label*
2. Miglioramento del monitoraggio degli usi *off-label*
3. Valutazione facilitata degli esiti del trattamento
4. Migliore gestione del flusso informativo tra gli specialisti coinvolti
5. Maggior tutela della salute del paziente

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:**Costo complessivo del progetto *: € 195.780**

*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, contratti, ecc.):	€ 181.230
– Attrezzature:	
Abbonamenti a VDANET	€ 3.000
Personal Computer	€ 1.500
Cancelleria	€ 50
– Trasferte, missioni e rimborsi	€ 10.000

REGIONE: VENETO**Progetto n. 2****RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO**

Dr.ssa Silvia Adami

Dirigente Farmacista - Settore Farmaceutico Regionale, Rio Novo 3493, 30125 Dorsoduro, Venezia

Tel. 041-2793412, fax 041-2793468

e-mail: silvia.adami@regione.veneto.it

Curriculum Vitae

Dal 2008 - Dirigente farmacista, Servizio di Farmacia, Azienda ULSS 21 Legnago

Dal 2013 - Farmacista Settore Farmaceutico della Regione del Veneto

Autrice di circa 20 articoli pubblicati su riviste nazionali e internazionali. Coautrice di 2 testi scientifici. Docente a oltre 20 corsi ECM/congressi.

TITOLO DEL PROGETTO

La gestione del rischio clinico negli istituti penitenziari della Regione del Veneto.

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

Il D.P.C.M. 1/4/2008 "Modalità e criteri per il trasferimento al Servizio Sanitario Nazionale delle funzioni sanitarie, dei rapporti di lavoro, delle risorse finanziarie e delle attrezzature e beni strumentali in materia di sanità penitenziaria" ha disposto che tutte le funzioni sanitarie in capo al Dipartimento dell'amministrazione penitenziaria e al Dipartimento della giustizia minorile del Ministero della giustizia siano trasferite al SSN e che siano le Regioni ad assicurare l'espletamento di tali funzioni attraverso le Aziende ULSS nel cui ambito di competenza sono ubicati gli istituti penitenziari.

Con il provvedimento n. 2144 del 29 luglio 2008 e i successivi provvedimenti attuativi la Regione del Veneto ha provveduto al recepimento del suddetto D.P.C.M., e ha approvato con la DGR del 29 dicembre 2011 n. 2337 le Linee di Indirizzo sull'organizzazione della Sanità Penitenziaria, in cui vengono precisati i requisiti organizzativi delle UU.OO. sanitarie operanti negli istituti penitenziari della Regione, le prestazioni dovute ai detenuti e al personale della Polizia Penitenziaria, la dotazione del personale e la classificazione degli Istituti.

Durante il periodo di detenzione, il fine del percorso clinico-assistenziale deve essere, quindi, quello di offrire appropriata assistenza sanitaria e informazione per la promozione e aumento dello stato di salute.

Poiché la sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori in terapia farmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria, non essendo al momento disponibili dati sulla gestione del rischio clinico negli istituti penitenziari, il Settore Farmaceutico ritiene importante condurre una indagine circa il grado di conoscenza e di applicazione, in tali strutture, delle Raccomandazioni del Ministero della Salute in materia di terapia farmacologica:

- Raccomandazione numero 1: "Raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di cloruro di potassio e altre soluzioni concentrate contenenti potassio".
- Raccomandazione numero 7: "Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica".
- Raccomandazione numero 12: "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci "look-alike/sound-alike".
- Raccomandazione numero 14: "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici".

Le suddette Raccomandazioni rappresentano, infatti, per gli operatori sanitari, adeguati strumenti per la gestione del Rischio clinico, al fine di evitare condizioni particolarmente pericolose, che possono causare gravi e fatali conseguenze ai pazienti.

OBIETTIVO PRIMARIO

- Verificare il grado di conoscenza e di applicazione delle Raccomandazioni Ministeriali negli istituti penitenziari della Regione del Veneto.
- Attivare e promuovere un sistema di farmacovigilanza, sensibilizzando, quindi, gli operatori incaricati negli istituti all'importanza di segnalare le ADR

OBIETTIVI SECONDARI

- Sensibilizzare il personale sanitario sul tema della gestione sicura della terapia farmacologica
- Organizzare incontri formativi per gli operatori degli istituti penitenziari, sia per quanto riguarda la gestione sicura della terapia farmacologica che per quanto riguarda la farmacovigilanza.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Grado di conoscenza delle raccomandazioni ministeriali
- Grado di applicazione delle raccomandazioni ministeriali
- Segnalazione delle ADR
- Criticità rilevate
- Audit

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Definizione del progetto, coordinamento del gruppo di lavoro, progettazione della reportistica, divulgazione della reportistica e dei risultati.

Settore Farmaceutico della Regione del Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione, gestione e coordinamento del progetto.

Settore per la Tutela della Salute Mentale della Regione del Veneto

Collaborazione nella definizione e gestione del progetto.

Servizi Farmaceutici Territoriali/Farmacie Ospedaliere delle Aziende ULSS del Veneto

Collaborazione con il CRUF nella rilevazione a livello degli istituti penitenziari.

STRUMENTI

Questionario

Un Gruppo di lavoro multidisciplinare predisporrà uno specifico questionario per rilevare lo stato di conoscenza e di applicazione delle Raccomandazioni Ministeriali presso gli istituti penitenziari. I questionari saranno somministrati tramite interviste di audit da svolgersi in ciascun istituto penitenziario.

Incontri e gruppi di lavoro

Istituzione del gruppo di lavoro formato da referenti del CRUF, del Settore Farmaceutico Regionale, della Sanità penitenziaria e dei Servizi Farmaceutici/Farmacie Ospedaliere Locali.

Sito web

Aggiornamento sito web del CRUF e regionale.

Eventi formativi per gli operatori degli istituti penitenziari

Incontri formativi su: gestione sicura della terapia farmacologica – farmacovigilanza.

Convegno

Convegno per la presentazione dei risultati ottenuti.

RISULTATI ATTESI

1. Raccogliere un'informazione aggiornata e rappresentativa del territorio regionale sulle azioni intraprese negli istituti penitenziari per implementare una maggiore sorveglianza della sicurezza.
2. Riesaminare i dati raccolti e fornire strumenti di conoscenza completi sulle possibili cause/determinanti della mancata applicazione delle Raccomandazioni Ministeriali.

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata annuale.

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:

– Personale non dipendente (borse di studio, contratti, ecc..)	€ 42.000
– Materiale di consumo	€ 200
– Organizzazione Convegno	€ 6.500
– Trasferte, missioni e rimborsi	€ 1.300

REGIONE: VENETO**Progetto n. 3****RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO**

Dr.ssa Margherita Andretta

Dirigente Farmacista - Azienda ULSS 20 di Verona, via Salvo D'Acquisto 7, 37122 Verona

Tel. 045-8076080, fax 045-8076099

e-mail: margherita.andretta@ulss20.verona.it

Curriculum Vitae

Dal 2005 - Dirigente farmacista, Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Dal 2013 - Componente Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione Veneto

Dal 2013 - Componente Commissione Terapeutica per i farmaci sovraziendale di Verona e provincia

Dal 2012 - Componente Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita

Dal 2010 al 2013 - Componente Commissione Terapeutica di Area Vasta di Verona e Provincia

Dal 2007 al 2012 - Componente comitato di redazione della rivista Dialogo sui farmaci

Dal 2007 - Componente gruppo di lavoro per il monitoraggio e la pianificazione delle attività connesse alla rilevazione e alla gestione del carico delle pratiche di Autorizzazione alla Immissione in Commercio e di rimborso dei medicinali, Agenzia Italiana del Farmaco

Dal 2005 - Consulente Agenzia Italiana del Farmaco

Dal 2003 al 2004 - Componente gruppo CIPE a supporto delle attività della Commissione Unica del Farmaco in materia di negoziazione dei prezzi dei farmaci, Ministero della Salute

Incarico di docenza nel master "Valutazione dei Farmaci e Farmacoepidemiologia" presso il Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna.

Autrice di oltre 50 articoli pubblicati su riviste nazionali e internazionali. Autrice di circa 30 volumi di analisi dei profili prescrittivi e di normativa sulla prescrizione farmaceutica.

TITOLO DEL PROGETTO

Antibiotici nei BAMBini: Come USarli correttamente (Progetto ABACUS)

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

La Regione Veneto ha attivato un programma di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in Pediatria di famiglia, in applicazione dell'Accordo Regionale per la Medicina Convenzionata. Il progetto definisce i percorsi diagnostico-terapeutici (PDT) delle patologie di più frequente riscontro negli ambulatori pediatrici, in particolare quelle che inducono maggiormente la prescrizione di antibiotici sistemici: faringotonsillite acuta (FTA), otite media acuta (OMA), polmonite, infezione delle vie urinarie (IVU), lattante febbrile senza segni di localizzazione. La definizione dei PDT è avvenuta attraverso il consenso partecipativo di gruppi di Pediatri di Libera Scelta (PLS), con successiva revisione da parte di esperti universitari, sulla base di un processo di auditing e revisione della letteratura. Tali PDT sono stati condivisi tra PLS e pediatri del Pronto soccorso in modo da creare un percorso clinico concordato e garantire una continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

I PDT indirizzano verso un ricorso più selettivo agli antibiotici (vigile attesa nell'OMA, prescrizione non tassativa nella FTA) e verso l'utilizzazione preferenziale come prima scelta di amoxicillina nella patologia infettiva acuta non complicata (FTA, OMA, polmonite). Tali orientamenti trovano giustificazione nell'aumento di resistenze antibiotiche a fronte del notevole consumo nel nostro Paese.

Ciononostante, dall'analisi delle prescrizioni farmaceutiche risulta che annualmente circa il 40% degli assistibili con meno di 14 anni riceve almeno una prescrizione di antibiotici. L'amoxicillina/clavulanato è il farmaco più utilizzato come prima scelta, sebbene sia più costosa e priva di vantaggi terapeutici nelle comuni patologie rispetto all'amoxicillina.

Al fine di migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici in pediatria, non si può trascurare il ruolo del contesto assistenziale, in cui la famiglia determina un'induzione alla prescrizione. In collaborazione con la facoltà di Psicologia dell'Università di Padova e con la Pediatria di famiglia è stato predisposto un questionario sulle conoscenze della famiglia relativamente agli antibiotici e alle patologie per cui vengono impiegati. Comprendere le reali conoscenze dei genitori relativamente agli antibiotici e alle patologie per cui vengono impiegati e le paure che sottendono alla richiesta di intervento medico può facilitare l'utilizzo razionale di questi farmaci. Sulla base dei risultati del questionario verrà predisposto un foglietto informativo sul corretto utilizzo degli antibiotici in pediatria rivolto ai genitori dei bambini.

OBIETTIVO PRIMARIO

- Migliorare l'appropriatezza d'uso di antibiotici in pediatria

OBIETTIVI SECONDARI

- Informare i cittadini sul corretto uso degli antibiotici, attraverso la predisposizione di materiale informativo

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Quota di pazienti pediatrici in trattamento con antibiotici
- Tipologia di antibiotici prescritti in pediatria
- Tipo di terapia (n° di cicli, cambi di terapia, ecc)
- Audit con PLS
- Numero di leaflet prodotti dedicati ai genitori

MATERIALI E METODI**STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO****Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)**

Definizione del progetto, coordinamento del gruppo di lavoro, produzione dei leaflet per i genitori, analisi delle prescrizioni, progettazione della reportistica, divulgazione della reportistica e dei risultati.

ACP

Collaborazione con il CRUF per l'analisi dei dati e per la predisposizione dei leaflet.

Facoltà di Psicologia dell'Università di Padova

Collaborazione con il CRUF per l'analisi dei risultati dei questionari e per la predisposizione dei leaflet.

CINECA

Elaborazione della reportistica e degli indicatori individuati.

Servizio Farmaceutico della Regione Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione, gestione e coordinamento del progetto.

Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende ULSS del Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto, analisi dei dati e divulgazione della reportistica, dei risultati e dei leaflet.

Referenti per la Pediatria di Libera Scelta, ospedaliera e universitaria, delle Aziende Sanitarie

Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto e definizione dei leaflet.

STRUMENTI

Pubblicazioni

Leaflet di informazione ai genitori.

Reportistica

Reportistica semestrale per PLS sull'andamento della prescrizione farmaceutica e sugli indicatori del progetto.

Incontri e gruppi di lavoro

Istituzione del gruppo di lavoro formato da referenti del CRUF, del Servizio Farmaceutico Regionale, della Pediatria di Libera Scelta, ospedaliera e universitaria e dei Servizi Farmaceutici Locali.

Sito web

Aggiornamento sito web CRUF con reportistica semestrale e news sul progetto con una parte dedicata all'informazione ai genitori.

Convegno

Convegno con coinvolgimento dei genitori per la presentazione del materiale informativo.

RISULTATI ATTESI

1. Maggior appropriatezza nell'uso di antibiotici in pediatria
2. Empowerment dei PLS e dei genitori

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 45.300

*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, contratti, collaborazioni, ecc..)	€ 27.500
– Materiale di consumo	€800
– Pubblicazioni	€ 4.000
– Convegno	€ 10.000
– Trasferte, missioni e rimborsi	€3.000

REGIONE: VENETO

Progetto n. 4

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Dr.ssa Margherita Andretta

Dirigente Farmacista - Azienda ULSS 20 di Verona, via Salvo D'Acquisto 7, 37122 Verona

Tel. 045-8076080, fax 045-8076099

e-mail: margherita.andretta@ulss20.verona.it

Curriculum Vitae

Dal 2005 - Dirigente farmacista, Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Dal 2013 - Componente Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione Veneto

Dal 2013 - Componente Commissione Terapeutica per i farmaci sovraziendale di Verona e provincia

Dal 2012 - Componente Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita

Dal 2010 al 2013 - Componente Commissione Terapeutica di Area Vasta di Verona e Provincia

Dal 2007 al 2012 - Componente comitato di redazione della rivista Dialogo sui farmaci

Dal 2007 - Componente gruppo di lavoro per il monitoraggio e la pianificazione delle attività connesse alla rilevazione e alla gestione del carico delle pratiche di Autorizzazione alla Immissione in Commercio e di rimborso dei medicinali, Agenzia Italiana del Farmaco

Dal 2005 - Consulente Agenzia Italiana del Farmaco

Dal 2003 al 2004 - Componente gruppo CIPE a supporto delle attività della Commissione Unica del Farmaco in materia di negoziazione dei prezzi dei farmaci, Ministero della Salute

Incarico di docenza nel master "Valutazione dei Farmaci e Farmacoepidemiologia" presso il Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna.

Autrice di oltre 50 articoli pubblicati su riviste nazionali e internazionali. Autrice di circa 30 volumi di analisi dei profili prescrittivi e di normativa sulla prescrizione farmaceutica.

TITOLO DEL PROGETTO

Monitoraggio dell'utilizzo dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella popolazione Veneta ed aderenza alle linee di indirizzo Regionali emanate con DDR n. 75 del 25.07.2013.

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 con fibrillazione atriale non valvolare

RAZIONALE DELLO STUDIO

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri che comporta la sostituzione delle normali contrazioni atriali con movimenti casuali, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue. La FA è l'aritmia sostenuta più frequente che si riscontra nella pratica clinica e si associa ad un rischio di ictus cerebrale 5 volte superiore rispetto a chi non la presenta ed è responsabile del 15% circa di tutti gli ictus e del 30% degli ictus negli ultraottantenni. Nella Regione Veneto (circa 5.000.000 di abitanti) si stima una prevalenza compresa tra 2 e 2,7% di pazienti affetti da FA (circa 113.000 pazienti) e un'incidenza di 3 casi ogni 1.000 abitanti (15.000 nuovi casi/anno).

Finora la Terapia Anticoagulante Orale (TAO) prevedeva l'utilizzo di warfarin e acenocumarolo, antagonisti della vitamina K (AVK), e un costante monitoraggio del tempo di protrombina (PT-INR) effettuato mediamente ogni 3 settimane. A partire da giugno 2013 sono stati approvati dall'AIFA tre nuovi farmaci per la prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale non Valvolare

(FANV), in presenza di uno o più fattori di rischio: Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) e Eliquis® (apixaban).

Per la prescrizione dei NAO, i centri autorizzati, individuati dalle Regioni tra gli specialisti definiti da AIFA, devono compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, il piano terapeutico (PT) web based e la scheda di follow-up.

Nel luglio 2013 è stato emanato il documento “Linee di indirizzo per l’impiego dei NAO nella Regione Veneto” (Decreto n. 75 del 25.07.2013) dove si riporta che:

- nei pazienti naive l’uso dei NAO dovrebbe essere valutato dopo un trattamento con AVK per un periodo di 6-12 mesi, solo qualora la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente;
- nei pazienti già in trattamento con AVK si raccomanda il passaggio alla terapia con i NAO nei casi in cui vi sia un controllo insoddisfacente della terapia (pazienti che non raggiungono un valore di TTR >65%) o vi siano delle controindicazioni specifiche all’impiego di AVK;
- nei pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA va sempre preferito un NAO.

Nel documento si ribadisce che, poiché il vantaggio derivante dall’utilizzo dei NAO può non essere significativo se vi è già una buona qualità del trattamento con anticoagulanti orali AVK, la qualità del controllo INR va attentamente considerata nella selezione dei pazienti da avviare ai NAO.

Sulla base delle indicazioni riportate nel documento, per un’appropriata presa in carico del paziente in trattamento con i NAO, ogni Azienda Sanitaria ha istituito un Team multidisciplinare formato dalle Unità Operative autorizzate alla prescrizione dei NAO, dai Servizi Farmaceutici Territoriali e Ospedalieri e dai MMG. Il Team multidisciplinare è chiamato, tra l’altro, a:

- valutare le schede di reclutamento dei pazienti e la loro congruità con le linee di indirizzo regionale, monitorando anche i casi di sospensione, abbandono della terapia;
- monitorare il numero di pazienti in trattamento con NAO, anche rispetto ai trattati con AVK, e i relativi dati di spesa;
- curare la formazione dei prescrittori e l’educazione dei pazienti.

Inoltre, al fine di monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO, il documento regionale invita ad attivare una sorveglianza mirata di 6-12 mesi attraverso delle schede sviluppate ad hoc, volte a rilevare anche gli eventi minori e a descrivere dettagliatamente le circostanze cliniche in cui l’evento si è determinato, e a realizzare studi di record-linkage dei dataset farmacologici con le SDO ed il Flusso Informativo dei Pronto Soccorsi, per monitorare gli eventi che generano un accesso ospedaliero e ad individuare i sottogruppi a rischio più elevato di reazioni avverse gravi di tipo emorragico o tromboembolico.

OBIETTIVI PRIMARI

- Garantire l’appropriatezza dei trattamenti con NAO
- Valutare gli effetti collaterali legati all’utilizzo dei NAO

OBIETTIVI SECONDARI

- Monitorare l’aderenza alle linee guida regionali

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- reportistica su quota di pazienti in trattamento anticoagulante orale (con NAO o AVK) per FANV (naive e switch)
- durata della terapia ed eventuali interruzioni
- numero e tipo di eventi avversi
- audit con i team multidisciplinari

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Definizione del progetto, coordinamento del gruppo di lavoro, analisi delle prescrizioni, record-linkage, progettazione della reportistica, divulgazione della reportistica e dei risultati.

CINECA

Elaborazione della reportistica e degli indicatori individuati.

Servizio Farmaceutico della Regione Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione, gestione e coordinamento del progetto.

Servizi Farmaceutici Territoriali/Farmacie Ospedaliere delle Aziende ULSS/Ospedaliere del Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto, analisi dei dati, e divulgazione della reportistica e dei risultati.

Coordinatori dei team multidisciplinari e medici di medicina generale

Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto e implementazione delle schede di sorveglianza sulle complicanze emorragiche in corso di NAO.

STRUMENTI**Reportistica**

Reportistica trimestrale sull'andamento della prescrizione dei NAO, sui dati di sorveglianza attiva e sugli indicatori del progetto.

Incontri e gruppi di lavoro

Istituzione del gruppo di lavoro formato da referenti del CRUF, del Servizio Farmaceutico Regionale, dei Coordinatori dei team, della Medicina Generale e dei Servizi Farmaceutici/Farmacie Ospedaliere Locali.

Sito web

Aggiornamento sito web CRUF con reportistica trimestrale e news sul progetto.

Convegno

Organizzazione di un convegno per la presentazione dei risultati ottenuti.

RISULTATI ATTESI

1. Appropriata nell'uso dei NAO nei pazienti con FANV
2. Riduzione degli eventi avversi correlati all'uso dei NAO
3. Formazione dei medici prescrittori nella gestione dei pazienti con FANV

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 246.800

*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, contratti, collaborazioni, ecc..)	€ 233.000
– Materiale di consumo	€ 800
– Organizzazione Convegno	€ 10.000
– Trasferte, missioni e rimborsi	€ 3.000

REGIONE: VENETO**Progetto n. 5****RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO**

Dr.ssa Margherita Andretta

Dirigente Farmacista - Azienda ULSS 20 di Verona, via Salvo D'Acquisto 7, 37122 Verona

Tel. 045-8076080, fax 045-8076099

e-mail: margherita.andretta@ulss20.verona.it

Curriculum Vitae

Dal 2005 - Dirigente farmacista, Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Dal 2013 - Componente Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione Veneto

Dal 2013 - Componente Commissione Terapeutica per i farmaci sovraziendale di Verona e provincia

Dal 2012 - Componente Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita

Dal 2010 al 2013 - Componente Commissione Terapeutica di Area Vasta di Verona e Provincia
Dal 2007 al 2012 - Componente comitato di redazione della rivista Dialogo sui farmaci
Dal 2007 - Componente gruppo di lavoro per il monitoraggio e la pianificazione delle attività connesse alla rilevazione e alla gestione del carico delle pratiche di Autorizzazione alla Immissione in Commercio e di rimborso dei medicinali, Agenzia Italiana del Farmaco
Dal 2005 - Consulente Agenzia Italiana del Farmaco
Dal 2003 al 2004 - Componente gruppo CIPE a supporto delle attività della Commissione Unica del Farmaco in materia di negoziazione dei prezzi dei farmaci, Ministero della Salute
Incarico di docenza nel master "Valutazione dei Farmaci e Farmacoepidemiologia" presso il Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna.
Autrice di oltre 50 articoli pubblicati su riviste nazionali e internazionali. Autrice di circa 30 volumi di analisi dei profili prescrittivi e di normativa sulla prescrizione farmaceutica.

TITOLO DEL PROGETTO

Ruolo degli Incretino-MimEtici nel DIAbete (Progetto RIMEDIA)

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 con diabete

RAZIONALE DELLO STUDIO

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle malattie cronic-degenerative più diffuse nella popolazione ed è gravato da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sia sull'attesa che sulla qualità della vita delle persone affette. Da un punto di vista fisiopatologico il DM2 è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica che in genere progredisce nel tempo senza portare a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno grave, di insulino-resistenza su base multifattoriale. La insulino-resistenza e la inappropriata secrezione insulinica portano ad una compromissione della omeostasi glucidica e a una progressiva riduzione della funzione beta-cellulare del pancreas.

In Veneto, dove vivono circa 5 milioni di persone, si stima che siano presenti circa 275 mila individui con una diagnosi di diabete. Accanto a questi, si stima siano presenti 100 mila persone che hanno la malattia senza saperlo. Circa il 95% dei casi di diabete noto e virtualmente tutti i casi di diabete ignoto sono inquadrabili come DM2.

La cura del DM2 è complessa e comprende la gestione di molte altre problematiche oltre al controllo glicemico. Le basi della terapia del diabete consistono in una corretta alimentazione, una valida attività fisica per ridurre eventualmente il peso corporeo, e, qualora la sola modifica dello stile di vita non sia sufficiente, l'assunzione regolare dei farmaci prescritti per ridurre la resistenza insulinica (mediante l'impiego di farmaci insulinosensibilizzanti), e migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (mediante l'impiego di farmaci secretagoghi). Secondo le più recenti linee guida nel paziente con DM2 il farmaco di prima scelta è la metformina. Quando la terapia con tale farmaco non è adeguata, le alternative terapeutiche sono sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose, incretino-mimetici (DPP-4i e GLP-1) o insulina.

Del gruppo DPP-4i sono attualmente disponibili linagliptin (in commercio da dicembre 2013), linagliptin/metformina, saxagliptin, saxagliptin/metformina (in commercio da gennaio 2014), sitagliptin,

sitagliptin/metformina, vildagliptin e vildagliptin/metformina. Del gruppo GLP-1 fanno parte exenatide, lixisenatide (in commercio da gennaio 2014) e liraglutide.

Un aspetto molto interessante di queste molecole è che, a differenza degli altri agenti ipoglicemizzanti orali disponibili, esse possiedono una azione non “ipoglicemizzante”, bensì “antiiperglicemizzante”. Poiché l’azione di stimolo alla secrezione insulinica degli incretinomimetici è glucosio-dipendente, esse determinano un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti (in particolare secretagoghi: sulfoniluree e glinidi) e alla insulina.

Un’altra caratteristica degli incretino-mimetici importante nel trattamento del DM2 è l’induzione di un senso di sazietà determinato dal rallentamento dello svuotamento gastrico. Tale meccanismo sottende anche ad alcuni degli effetti collaterali più frequentemente associati all’uso degli incretinomimetici: nausea e vomito.

Sul piano clinico l’efficacia dei farmaci incretino-mimetici è rappresentata da un’azione favorevole sulla iperglicemia, con riduzione dei valori di HbA1c di entità sostanzialmente analoga a quella di altri ipoglicemizzanti orali (fra 0,6 e 0,8% per i DPP-4i e fra 0,8-1,5% per i GLP-1a), associata a una minore incidenza di episodi ipoglicemici (soprattutto rispetto ai farmaci secretagoghi e all’insulina), e ad una azione sul peso corporeo neutra (DPP-4i) o favorevole (GLP-1a), con calo ponderale.

La prescrizione degli incretino-mimetici a carico del SSN è vincolata alla compilazione di una scheda contenente i criteri di eleggibilità e i dati clinici, un PT web based da rinnovarsi semestralmente e una scheda di follow-up obbligatoria per il rinnovo del PT prevista a 6, 12, 18 e 24 mesi.

Dato l’elevato costo di questi farmaci, alla luce anche delle recenti modifiche in termini di rimborsabilità introdotte dai nuovi PT AIFA, e sempre nel rispetto dell’appropriatezza prescrittiva e della salute del paziente, risulta necessario produrre raccomandazioni terapeutiche regionali che definiscano il ruolo in terapia degli incretino-mimetici in rapporto agli altri farmaci disponibili e in aggiunta a terapie di associazione con due o più farmaci nella gestione del paziente con DM2.

In aggiunta, al fine di dettagliare maggiormente il profilo di rischio di questi farmaci, individuando i sottogruppi a rischio più elevato di reazioni avverse gravi che generano un accesso ospedaliero, è opportuno realizzare studi di record-linkage dei dataset farmacologici con le SDO ed il Flusso Informativo dei Pronto Soccorsi.

OBIETTIVO PRIMARIO

- Migliorare l’appropriatezza dei trattamenti con farmaci incretino-mimetici

OBIETTIVI SECONDARI

- Definire delle raccomandazioni regionali condivise tra ospedale e territorio sull’utilizzo dei farmaci incretino-mimetici
- Monitorare gli effetti collaterali legati all’uso degli incretino-mimetici

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Reportistica su quota di pazienti in trattamento con incretino-mimetici
- Durata della terapia ed eventuali interruzioni
- Numero e tipo di eventi avversi
- Audit con diabetologie

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE E CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE E METODOLOGICHE DELLO STUDIO

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Definizione del progetto e delle linee guida, coordinamento del gruppo di lavoro, analisi delle prescrizioni, progettazione della reportistica, divulgazione della reportistica, delle linee guida e dei risultati.

CINECA

Elaborazione della reportistica e degli indicatori individuati.

Servizio Farmaceutico della Regione Veneto

Collaborazione con il CRUF nella definizione, gestione e coordinamento del progetto.

Servizi Farmaceutici Territoriali/Farmacie Ospedaliere delle Aziende ULSS/Ospedaliere del Veneto
Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto, analisi dei dati e divulgazione della reportistica, delle linee guida e dei risultati.

Referenti tra i diabetologi e i medici di medicina generale nelle singole Aziende ULSS

Collaborazione con il CRUF nella definizione del progetto e delle linee guida.

STRUMENTI

Pubblicazioni

Linee guida Regione Veneto.

Reportistica

Reportistica semestrale sull'andamento della prescrizione di antidiabetici.

Incontri e gruppi di lavoro

Istituzione del gruppo di lavoro formato da referenti del CRUF, del Servizio Farmaceutico Regionale, dei diabetologi, della Medicina Generale e dei Servizi Farmaceutici/Farmacie Ospedaliere Locali.

Sito web

Aggiornamento sito web CRUF con reportistica semestrale e news sul progetto.

Convegno

Organizzazione di un convegno per la presentazione dei risultati ottenuti.

RISULTATI ATTESI

1. Maggior appropriatezza nell'uso dei farmaci antidiabetici, in particolare dei farmaci incretino-mimetici
2. Omogeneizzazione dell'atteggiamento prescrittivo dei medici prescrittori (diabetologi, MMG)
3. Riduzione degli eventi avversi correlati all'uso degli incretino-mimetici

DURATA DEL PROGETTO

Il progetto ha durata biennale.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto *: € 207.900

*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, contratti, collaborazioni, ecc..)	€ 194.000
— Materiale di consumo	€ 800
— Organizzazione convegno	€ 10.000
— Trasferte, missioni e rimborsi	€ 3.100

REGIONE: VENETO

Progetto n. 6

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Dr.ssa Anita Conforti

Ricercatrice - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Servizio di Farmacologia, Policlinico G.B. Rossi, P.le Ludovico Antonio Scuro, 10 - 37134 Verona

Coordinamento Regionale sul Farmaco

Tel. 045-8027602, 045-8124245, Fax. 045-8124876, 045-8127452

e-mail: anita.conforti@univr.it

Curriculum vitae

Ricercatore confermato Settore Scientifico disciplinare BIO/14 Farmacologia, presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità - Sezione di Farmacologia - dell'Università degli Studi di Verona. Si laurea a pieni voti in Farmacia presso l'Università degli Studi di Bologna nel 1977, si

specializza presso la Scuola di Specializzazione in Farmacologia, indirizzo sperimentale, dell'Università di Milano nel 1980. Nel 1981 nominata ricercatore e in seguito confermata.

Dal 2009 al 2011 - Presidente del Comitato Pari Opportunità dell'Università di Verona.

Oggi - Dirigente Farmacista presso il Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Dal 2006 al 2013 - Componente del Comitato Etico Provinciale di Verona;

Dal 2013 ad oggi - Componente del Comitato Etico delle Province di Verona e Rovigo. Referente per la Qualità e per la Formazione professionale dell'Azienda Ospedaliera. Componente della redazione del bollettino di farmacovigilanza "Focus" e della rivista "Dialogo sui farmaci", ambedue appartenenti alla International Society on Drug Bulletin (ISDB).

Dal 2004 - Reviewer del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, presso l' Uppsala Monitoring Centre (UMC), Svezia.

Svolge attività didattica nel corso di laurea Medicina e Chirurgia nei tutorial del IV e V anno e in 4 corsi elettivi. E' docente presso le scuole di specializzazione di Medicina Interna, Neurologia-Neuropsichiatria infantile- Psichiatria (tronco comune), Gastroenterologia, nel Master in Farmacovigilanza e Discipline Regolatorie del Farmaco, nel Master in Chirurgia Tropicale, nel Master in Terapie Palliative dell'Università di Verona.

Titolare dell'insegnamento di Farmacologia nel corso di laurea di Fisioterapista Polo di Rovereto e Verona e Terapista Riabilitazione Psichiatrica. Docente in diversi corsi ECM accreditati sulla Farmacovigilanza.

Farmacovigilanza e farmaco epidemiologia: Conduzione di studi epidemiologici multicentrici caso-controllo sulle emorragie gastrointestinali e sulle epatiti da farmaci. Responsabile dell'accreditamento ECM di progetti di formazione sul campo nella Regione Veneto per farmacisti, medici e infermieri su tematiche quali: il disagio femminile collegato all'uso di antidepressivi e ansiolitici, la segnalazione di reazioni avverse da parte dei cittadini, degli infermieri e dei medici. Partecipazione e organizzazione della parte italiana dello studio Europeo Eudragene, sulle basi genetiche delle reazioni avverse da farmaci. Partecipazione allo studio Europeo sulla falsificazione delle ricette a scopo di abuso da parte dei pazienti, condotto in collaborazione con i farmacisti territoriali (OSIAP). Partecipazione al Progetto Europeo che prevede l'istituzione di un master europeo in Farmacovigilanza e farmaco epidemiologia European Programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (Eu2P).

Partecipazione al gruppo di lavoro dell'Agenzia Italiana sul Farmaco (AIFA) per l'analisi dei segnali e loro pubblicazione sul portale AIFA.

Organizzazione di eventi formativi residenziali accreditati ECM sulla farmacovigilanza rivolti a medici, infermieri, farmacisti e cittadini.

In collaborazione con L'UMC di Uppsala attività di revisione e analisi dei segnali della banca dati dell'OMS, pubblicati nella rivista Signal,.

Medicine Complementari: Ricerche sull'efficacia di alcuni preparati omeopatici in modelli di infiammazione acuta e cronica e in modelli comportamentali di ansia nel ratto. Partecipazione al progetto di ricerca sulle Terapie non Convenzionali coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Partecipazione alle attività dell'Osservatorio per le medicine Complementari, costituito dall'Ordine dei Medici e dall'Università di Verona.

Tale attività è documentata da oltre 110 lavori pubblicati *in extenso* su riviste internazionali, su riviste nazionali, monografie e libri internazionali o nazionali, e da presentazioni a congressi o corsi internazionali e nazionali.

TITOLO DEL PROGETTO

Sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti biologici e biosimilari: studio osservazionale, non interventistico, multicentrico sugli eventi avversi insorti in pazienti emodializzati che assumono ESA (erythropoiesis-stimulating agents) originator o biosimilari (Studio ESAVIEW)

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 emodializzati

RAZIONALE DELLO STUDIO

L'eritropoietina è un fattore di crescita ematopoietico, prodotto principalmente dai reni, che induce la proliferazione e la differenziazione degli eritrociti.

Quando c'è un deterioramento della funzionalità renale la produzione di eritropoietina risulta inadeguata e si definisce anemia quando il valore di emoglobina è minore di 11 g/dl. L'anemia colpisce oltre i due terzi (68%) dei pazienti che iniziano la dialisi ed è una grave complicanza dell'insufficienza renale cronica poiché peggiora la qualità della vita riducendo le funzioni cognitive, le funzioni cardiache, la risposta immunitaria ed aumentando l'incidenza di infarto del miocardio, di insufficienza cardiaca congestizia e di ipertrofia ventricolare sinistra.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica con anemia si raccomanda il trattamento con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) per mantenere l'emoglobina nel range di 10-12 g/dl.

L'eritropoietina viene attualmente prodotta in cellule di mammifero utilizzando tecniche di DNA ricombinante. L'epoetina alfa è stato il primo rappresentante degli ESA ad essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso clinico. In Europa il brevetto dell'epoetina alfa è scaduto nel 2004 e l'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) ha approvato alcune versioni biosimilari, due delle quali (Binocrit e Retacrit) sono disponibili in commercio.

L'introduzione di prodotti biosimilari è stata ben accolta dalla comunità clinica, in quanto questi farmaci portano ad una riduzione della spesa farmaceutica e permettono a più pazienti di aver accesso a terapie con costi elevati.

La maggior preoccupazione relativa ai prodotti biologici è l'immunogenicità: tutti questi prodotti sono molecole biologicamente attive derivanti da colture cellulari e possono quindi innescare una risposta immunitaria. Il più piccolo cambiamento nella formulazione dell'epoetina alfa può comportare lo sviluppo di anticorpi che neutralizzano non solo l'epoetina esogena ma anche l'eritropoietina endogena, causando aplasia pura delle cellule della serie rossa (PRCA).

A causa della complessità del processo di produzione, per questi prodotti biologici sono stati concordati dei percorsi regolatori diversi da quelli applicati ai convenzionali farmaci generici. L'EMA ha stabilito che il principio attivo di un prodotto biologico biosimilare deve essere simile in termini molecolari e biologici rispetto al prodotto biologico di riferimento; si determina caso per caso se un prodotto biologico può essere considerato biosimilare e le differenze biologiche tra il biosimilare e il prodotto di riferimento devono essere giustificate sempre caso per caso con degli studi appropriati. Nell'Unione Europea, oltre a dimostrare la similarità biofisica, è obbligatorio che i produttori forniscano dati non clinici e clinici sufficienti per dimostrare la similarità o equivalenza terapeutica rispetto al prodotto di riferimento.

Le guide linea del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) definiscono i dati provenienti dalla pre-autorizzazione clinica insufficienti per poter identificare tutte le potenziali differenze rispetto al prodotto di riferimento. Pertanto la sicurezza dei prodotti biosimilari deve essere monitorata accuratamente durante la fase di post-approvazione per valutarne il rapporto rischio/beneficio: in particolare per questi prodotti devono essere accentuate le misure di farmacovigilanza, specialmente per l'individuazione di reazioni rare e serie. I sistemi di farmacovigilanza devono differenziare tra l'originator e i prodotti biosimilari in modo che gli effetti dei biosimilari non si perdano o confondano con le reazioni dell'originator. Le attività di farmacovigilanza rientrano nei criteri di qualità, sicurezza ed efficacia in quanto ricercano e trovano nuove informazioni rispetto al normale uso dei prodotti farmaceutici del mercato europeo. L'approvazione di un farmaco biosimilare non può quindi limitarsi all'esperienza clinica e un lavoro di farmacovigilanza preciso e una corretta attribuzione di eventi avversi è vitale.

OBIETTIVI

- Stima dell'incidenza delle reazioni avverse gravi da eritropoietina in pazienti emodializzati.
- Confronto del profilo di tollerabilità di originator e biosimilari

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- **Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità (primari):**
Positività ad almeno un evento avverso o reazione avversa o ad un'alterazione di determinati esami di laboratorio durante il periodo che va dal reclutamento del paziente a 1 anno di follow-up nei pazienti trattati con eritropoietine originator e biosimilari

MATERIALI E METODI

STRUTTURE COINVOLTE NELLO STUDIO

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)

Coordinamento del progetto

VENETO		
OSPEDALE	ULSS-CITTÀ/PROVINCIA	DIRETTORE REPARTO NEFROLOGIA/DIALISI
San Martino	Ulss 1 Belluno	Pierluigi Di Loreto
Magalini	Ulss 22 Villafranca	Lucia Cavallini
Ospedale di Caprino Veronese	Ulss 22 Caprino	Lucia Cavallini
Fracastoro	Ulss 20 San Bonifacio	Lamberto Oldrizzi
Santa Maria del Prato	Ulss 2 Feltre	Massimo Bertoli
Civile Maggiore	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Centro coordinatore)	Antonio Lupo
Santa Maria di Ca' Foncello	Ulss 9 Treviso	Maria Cristina Maresca
Azienda ULSS 14	Ulss 14 Chioggia	Michele Urso
S. Maria della Misericordia	Ulss 18 Rovigo	Fulvio Fiorini
Bassano del Grappa	Ulss 3 Bassano Del Grappa	Roberto Dell'Aquila
Giustiniano	Azienda Ospedaliera Padova	Agostino Naso
Sant'Antonio	Ulss 16 Padova	Agostino Naso
Immacolata Concezione	Ulss 16 Piove di Sacco, Padova	Giuseppe Mennella
SS. Giovanni e Paolo	Ulss 12 Venezia	Mariano Feriani
Dell'Angelo	Ulss 12 Mestre	Mariano Feriani
Presidio ospedaliero di Camposampiero	Ulss 15 Camposampiero	Maurizio Nordio

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 *: € **51.992**

*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
- Trasferte, missioni e rimborsi € 4.992