

Codice A1404A

D.D. 13 ottobre 2015, n. 649

**Approvazione dello schema di Convenzione proposto dall'AIFA e stipula della Convenzione stessa tra l'Agenzia Italiana del Farmaco e la Regione Piemonte in materia di farmacovigilanza.**

(omissis)  
IL DIRIGENTE  
(omissis)  
*determina*

– di approvare lo schema tipo di convenzione proposto dall'AIFA e di stipulare con l'AIFA la Convenzione, a norma dell'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per la realizzazione in Regione Piemonte dei progetti multiregionali di farmacovigilanza, illustrati nei tre allegati tecnici, parte integrante della Convenzione stessa;

– di dare atto che, a copertura delle spese inerenti il programma di farmacovigilanza di cui trattasi, la Regione riceverà dall'AIFA la somma di € 583.63890 (*cinquecentottantatremilaseicentotrentotto/90*), che verrà impegnata con successivo atto ed a seguito dell'effettiva erogazione dei fondi.

La presente determinazione sarà pubblicata sul B.U.R.P. ai sensi dell'art. 61 dello Statuto e dell'art. 5 L.R. 22/2010.

Il Dirigente  
Loredano Giorni

Allegato



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**

**CONVENZIONE**

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

**TRA**

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

**E**

la Regione Piemonte, C. F. n. 80087670016 – P.IVA. n. 02843860012 rappresentata dal Dott. Loredano GIORNI, nato a Lucignano (AR), il 12 novembre 1953 in qualità di Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protetica, il quale interviene nella presente convenzione in virtù dell'art. 17, commi 1 e 3, lettera h) della Legge Regionale n. 23 del 28 luglio 2008;

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

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

VISTO, in particolare, il comma 3 del sopra citato articolo 48, che attribuisce all'Agenzia compiti e funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, in materia di politiche per il farmaco con riferimento, tra l'altro, alla prescrizione e alla sorveglianza sugli effetti avversi;

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

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

VISTO il Regolamento di contabilità dell'AIFA;

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

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

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

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

VISTA la legge finanziaria 27 dicembre 2006, n. 296 (legge finanziaria per il 2007) ed in particolare l'articolo 1, comma 819, che rimette in sede di Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della salute, la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'Aifa e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse disponibili di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449 confluite nel bilancio dell'Agenzia italiana del farmaco;

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

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

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

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

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

#### **PREMESSO**

- che la Regione Piemonte, in risposta all'Avviso alle Regioni pubblicato dall'Aifa, sul proprio sito istituzionale, in data 15/04/2014 recante prot. n. FV-41206/P, ha fatto richiesta di adesione a n. 3 progetti multiregionali che vedono capofila le Regioni Liguria e Lombardia;
- che i predetti progetti sono stati ritenuti idonei al finanziamento dall'Aifa, nell'osservanza delle specifiche linee di indirizzo definite con il predetto Accordo Stato-Regioni e dell'Avviso alle Regioni, ricevendo positivo accoglimento quelli descritti nei disciplinari tecnici allegati alla presente Convenzione, ai fini della stipulazione di apposita convenzione con l'Aifa da finanziare, nel rispetto dell'Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013 citato in epigrafe, mediante le risorse del fondo di farmacovigilanza per gli anni 2010 e 2011, mediante l'erogazione delle pertinenti quote regionali del 30% e del 30%, corrispondenti a complessivi € 583.638,90

(cinquecentottantemilaseicentotrentotto/90), calcolati al netto delle risorse già erogate dall'Aifa in prima applicazione, in virtù della determinazione direttoriale n. 1046 del 19 novembre 2013 sopra citata, nonché della quota del 5% sul fondo disponibile al bilancio dell'Agenzia;

**Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate  
si conviene e si stipula quanto segue:**

**Art. 1**

**Premesse**

1. L'epigrafe, le premesse e l'allegato, che include l'adesione a n.3 progetti multiregionali proposti dalle Regioni Liguria e Lombardia, sono parte integrante ed essenziale della presente Convenzione. Per quanto in essi non espressamente previsto, si applicano le disposizioni del Codice Civile e delle vigenti norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

**Art. 2**

**Oggetto**

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

ADESIONE A PROGETTI MULTIREGIONALI (Totale progetti n.3, di cui fondi FV disponibili al netto delle risorse già erogate € 583.638,90)

- "Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica (Regione capofila Liguria)" (costo del progetto € 30.000,00);
- "MEREAFAPS 5.0: integrazione dei progetti nazionali/regionali lombardi per l'evoluzione verso una farmacovigilanza proattiva, in applicazione della Direttiva europea 2010/84/UE" (Regione capofila Lombardia) (costo del progetto € 497.638,07);
- "Stima del rischio di gravi eventi avversi dermatologici attribuibili a farmaco (Regione capofila Lombardia) (costo del progetto € 56.000,00).

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

**Art. 3**  
**Efficacia e Durata**

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

**Art. 4**  
**Obblighi della Regione**

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

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

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

**Art. 5**  
**Monitoraggio**

1. La Regione individua quale Responsabile tecnico-scientifico dei progetti di cui all'art. 2 la Dott.ssa Daniela DEMATTEIS ((omissis) - PEC [sanita@cert.regione.piemonte.it](mailto:sanita@cert.regione.piemonte.it)), che garantirà il collegamento operativo con l'Agenzia, nel rispetto degli indirizzi e delle indicazioni da questa fornite e secondo quanto definito nei disciplinari tecnici.

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

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

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

## **Art. 6**

### **Finanziamento e modalità di erogazione**

1. Per il finanziamento dei progetti di cui al precedente art. 2, la Regione riceverà un contributo pari e non superiore ad € 583.638,90 (cinquecentottantremilaseicentotrentotto/90), calcolato sul fondo di farmacovigilanza per gli anni 2010 e 2011, al netto delle risorse già erogate in virtù della determinazione direttoriale n. 1046 del 19 novembre 2013 sopra citata, nonché della quota del 5% sul fondo disponibile al bilancio dell'Agenzia.

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

a. una tranche, che ammonta ad € 583.638,90 (cinquecentottantremilaseicentotrentotto/90), pari al 30% del fondo medesimo per gli anni 2010 e 2011, al netto della quota AIFA del 5%, verrà erogata all'atto della stipulazione della presente Convenzione per essere impiegata per la realizzazione dei progetti di valenza nazionale o multi regionale.

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

## **Art. 7**

### **Destinazione del finanziamento**

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

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

## **Art. 8**

### **Impossibilità sopravvenuta**

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

alla realizzazione degli obiettivi programmati con i progetti di cui all'art. 2, la Regione non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti a carico dell'Aifa.

#### **Art. 9**

##### **Utilizzabilità dei dati raccolti**

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

#### **Art. 10**

##### **Trattamento dei dati personali**

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

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

#### **Art. 11**

##### **Riservatezza e codice di condotta**

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

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



**Art. 12**  
**Foro competente**

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

**Art. 13**  
**Registrazione**

1. La presente Convenzione è soggetta a registrazione in caso d'uso, ai sensi degli artt. 5 e 39 del decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 1986, n. 131.
2. Le eventuali spese di registrazione sono a carico della Parte che richiede la registrazione.

\*\*\*

La presente Convenzione è sottoscritta dalle parti tramite firma digitale, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, n. 13 (tredici) articoli, n. 3 (tre) Allegati e consta di 19 (diciannove) pagine.

*Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.*

**Per l'Agenzia Italiana del Farmaco**

Il Direttore Generale

(Luca Pani)

**Per la Regione Piemonte**

Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica,  
Integrativa e Protesica

(Loredano Giorni)

\*\*\*

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

- Art. 4: Obblighi della Regione;
- Art. 5: Svolgimento delle attività;
- Art. 6: Finanziamento e modalità di erogazione;
- Art. 11: Riservatezza e codice di condotta;
- Art. 12: Foro competente;
- Art. 13: Registrazione.

*Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.*

**Per la Regione Piemonte**

Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica,  
Integrativa e Protesica  
(Loredano Giorni)

**Allegati:**

All. 1 Allegato tecnico del progetto "Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica";

All. 2 Allegato tecnico del progetto "MEREAFAPS 5.0: integrazione dei progetti nazionali/regionali lombardi per l'evoluzione verso una farmacovigilanza proattiva, in applicazione della Direttiva europea 2010/84/UE";

All. 3 Allegato tecnico del progetto "Stima del rischio di gravi eventi avversi dermatologici attribuibili a farmaco".

**Allegato 1****ALLEGATO TECNICO PROGETTO "SORVEGLIANZA DELLA SICUREZZA DI FARMACI E VACCINI  
NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA"****REGIONE: Piemonte****RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO**

Pier-Angelo TOVO,  
Professore Ordinario di Pediatria, Dirigente Medico  
S.C. Pediatria 2U, Università degli Studi di Torino,  
AO Città della Salute e della Scienza – Torino,  
Piazza Polonia 94, 10126 Torino,  
tel. 011.3135800, fax 011.3135262, pierangelo.tovo@unito.it;

**Curriculum vitae Prof. Pier-Angelo Tovo**

Nato il 5.3.1947, si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino nel 1972 con il massimo dei voti, lode e dignità di stampa. Ha conseguito le specializzazioni in "Pediatria" e "Malattie Infettive" presso l'Università di Torino, in "Allergologia e Immunologia Clinica" presso l'Università di Milano. Ha sempre svolto la sua attività scientifica presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Torino, dapprima in qualità di Assegnista, Contrattista, Ricercatore, Professore Associato e dal 1996 quale Professore Ordinario di Pediatria. Dal 2004 dirige la scuola di Specializzazione di Pediatria dell'Università di Torino. E' direttore della Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, - A.O.U. Città della Salute e della Scienza, che funge anche da Centro di riferimento regionale per le relative patologie.

La sua attività scientifica si è soprattutto focalizzata sui problemi dell'immunologia e dell'infettivologia pediatrica. Su questi argomenti ha svolto sia ricerche cliniche che di base, pubblicando oltre 360 pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali e internazionali, la grande maggioranza in lingua inglese per un impact factor superiore a 600.

È uno dei due coordinatori del "Registro Italiano per l'infezione da HIV in età pediatrica" e project leader del "European Network for vertically acquired hepatitis C virus infection", studio multicentrico coinvolgente 43 centri distribuiti in 9 paesi europei finanziato dalla Commissione Europea. Fa parte dello Steering Committee and Core Committee del Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Membro del consiglio direttivo della Società Italiana di Immunologia ed Allergologia Pediatrica. Ha ricevuto finanziamenti per ricerche mirate dall'Università di Torino, MIUR, Regione Piemonte, Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Commissione Europea.

Revisore ad hoc di: "The Lancet", "Proceeding National Academic of Science USA", "Journal of Pediatrics", "European Journal of Epidemiology", "European Journal of Pediatrics", "Italian Journal of Pediatrics", "Journal of Infectious Diseases", "Journal of Pediatric Infectious Diseases", "Acta Paediatrica".

**TITOLO DEL PROGETTO**

**SORVEGLIANZA DELLA SICUREZZA DI FARMACI E VACCINI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA– Regione capofila LIGURIA**

<b>AREA TEMATICA</b>	
<i>Indicare l'area tematica riguardante il progetto:</i>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)</li> <li>• Valutazione dell'uso dei farmaci</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>POPOLAZIONE IN STUDIO</b>	
<i>Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:</i>	<input type="checkbox"/>
Bambini	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>RAZIONALE DELLO STUDIO</b>	
<p>Per completare le informazioni sul profilo di sicurezza di un farmaco dopo la commercializzazione è necessario combinare diversi approcci, fondati in particolare sulle segnalazioni spontanee, sugli studi epidemiologici post-marketing e sui sistemi di sorveglianza attiva. Il principale punto di forza di questi ultimi è quello di puntare a recuperare tutti gli eventi che si verificano durante la sorveglianza. Si supera così il principale limite delle segnalazioni spontanee, che è rappresentato da una possibile sottotifica differenziale fra farmaci a confronto. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di ADR molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee. Rivestono, quindi, grande importanza per la conoscenza delle reazioni avverse gli studi epidemiologici da condurre dopo la commercializzazione del farmaco, quando questo viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate.</p> <p>Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, coordina dal 1999 uno studio multicentrico sui bambini ricoverati tramite pronto soccorso per alcune condizioni cliniche acute (1,2). Lo studio è stato condotto fino al 2009 in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici, e ha permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci (3-7), che sono stati di supporto a decisioni regolatorie. Durante la campagna vaccinale dell'autunno-inverno 2009-2010 la rete di ospedali pediatrici è stata allargata ad altri centri ed è stata utilizzata per condurre un approfondimento sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino per la prevenzione dell'influenza da virus A/H1N1 (8,9). Le informazioni raccolte nel corso dello studio hanno permesso di condurre vari approfondimenti per la quantificazione dei segnali di rischio emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee (10-12).</p>	
<b>Bibliografia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M. Sicurezza dei farmaci in pediatria. Rapporti ISTISAN, 06/16, 2006.</li> <li>2. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, Capuano A. Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria. Quaderni ACP 2007; 14(3):89-102.</li> <li>3. Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, Saggiomo G, Di Nardo R, Traversa G. and the Santobono Study Group for Adverse Drug Reactions in Children. Niflumic acid and cutaneous reactions in children., Arch Dis Child, vol. 84, no. 5, 430-431, 2001.</li> <li>4. Menniti-Ippolito F. Niflumic acid and cutaneous reactions in children: a reply. Electronic letters to ADC on line, 2001</li> <li>5. Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Saggiomo G, Di Nardo R, Da Cas R, Traversa G e il gruppo di studio. Acido niflumico e reazioni cutanee nei bambini. Giornale italiano di Farmacia clinica, volume 15 , numero 2, aprile-giugno 2001.</li> <li>6. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Rossi R, Renna S, Barabino P, Saggiomo G, Vetrano F, Saggiocca L. Extrapyramidal reactions in children treated with metoclopramide. Ital J Pediatr, 30:49-52, 2004.</li> <li>7. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Leone R, Caputi A. Niflumic acid and muco-cutaneous reactions. Letter to the Editor. Pediatrics, 2006.</li> <li>8. Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. BMJ Open 2011;2:e000167. doi:10.1136/bmjopen-2011-000167.</li> <li>9. F. Menniti-Ippolito, R. Da Cas, C. Rafaniello, G. Traversa e il Gruppo di Lavoro Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Sorveglianza della sicurezza dei farmaci e vaccini in corso di pandemia influenzale. Rapporti ISTISAN, 11/32.</li> <li>10. Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, Da Dalt L. Association</li> </ol>	

between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood. A case control study in Italy. *Drug Safety*, 2010, 33(1):65-72.

11. M. Bianciotto, E. Chiappini, I. Raffaldi, C. Gabiano, P.A. Tovo, S. Sollai, M. de Martino, F. Mannelli, V. Tipo, R. Da Cas, G. Traversa, F. Menniti-Ippolito and the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Archives of Disease in Childhood. Arch Dis Child*. 2013; 98: 218-221.
12. U. Raucci, R. Rossi, R. Da Cas, C. Rafaniello, N. Mores, G. Bersani, A. Reale, N. Pirozzi, F. Menniti-Ippolito, G. Traversa, and Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Stevens-Johnson Syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One*. 2013 Jul 16;8(7):e68231

## **OBIETTIVI**

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

- Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie, anemia emolitica, neutropenia/agranulocitosi; lesioni esofago-gastroduodenali e malattie intestinali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.
- Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette avverse a farmaci e/o vaccini.

## **VALUTAZIONE DEGLI ESITI**

### **Analisi statistica**

Per il calcolo degli Odds Ratio (OR), e i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95%, l'analisi viene effettuata utilizzando un modello caso-controllo per la valutazione del rischio da farmaci e vaccini.

Nell'analisi caso-controllo l'esposizione a farmaci nei bambini ricoverati per ciascuna delle condizioni di interesse viene confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per una o più delle altre condizioni. Saranno considerati quali potenziali confondenti: età, sesso, titolo di studio dei genitori, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del pediatra), presenza di malattie croniche concomitanti e di allergie, indicazione del farmaco. Il controllo del confondimento, e quindi la stima di OR "aggiustati", è effettuato tramite modelli di regressione logistica.

### **Calcolo della dimensione dello studio**

Per quanto riguarda gli altri eventi inclusi nella sorveglianza, tenuto conto del fatto che lo studio non è disegnato per stimare il rischio di eventi avversi in associazione a un farmaco specifico, ma come sorveglianza su tutti gli eventi che si verificano all'interno dei centri partecipanti, non viene effettuata una stima a priori della dimensione della popolazione in studio. Tuttavia, verranno fornite stime di potenza in relazione ai livelli di esposizione di diversi farmaci nella popolazione in studio, a diverse ipotesi di Odds Ratio, e di errore alfa e beta.

## **MATERIALI E METODI**

### **Gruppo di coordinamento**

Il Gruppo di Coordinamento è composto dai responsabili scientifici di ciascuno dei centri partecipanti, dagli esperti del reparto di Farmacoepidemiologia del Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità e da esperti dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

Trattasi di uno studio multicentrico che include 11 diversi ospedali pediatrici distribuiti in 7 regioni, rappresentativi della realtà italiana: Ospedale Pediatrico "Giannina Gaslini" (Genova); Ospedale Infantile "Regina Margherita" (Torino); Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Treviso; Ospedale Infantile Universitario "Anna Meyer" (Firenze); Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia; Dipartimento di Farmacologia, Pediatria e Neuroscienze, Università Cattolica S. Cuore (Roma); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma); Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon – Unità Virologica Cotugno (Napoli); Ospedale Pediatrico Giovanni Di Cristina (Palermo); Ospedale Universitario di Messina.

Ogni centro partecipante dovrà individuare un responsabile scientifico.

Per la conduzione dello studio è necessario prevedere in ogni centro almeno un borsista o contrattista che dovranno individuare i casi da arruolare nel Pronto Soccorso; raccogliere il consenso informato dei genitori; rilevare le informazioni sulla esposizione a farmaci e/o vaccini tramite intervista ai genitori durante il ricovero dei bambini; completare i questionari con la diagnosi alla dimissione ed eventuali risultati di laboratorio di interesse; inserire le schede nel sistema computerizzato e inviare i dati all'Istituto Superiore di Sanità.

### **Disegno dello studio**

Lo studio è una sorveglianza su tutti gli episodi di ricovero tramite pronto soccorso, in alcuni ospedali o

dipartimenti pediatrici italiani, per alcune condizioni cliniche di interesse. Per la stima del rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini verrà utilizzato un modello di analisi caso-controllo.

### **Popolazione in studio**

Sono eleggibili per lo studio tutti i bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni ricoverati tramite Pronto Soccorso per le seguenti condizioni cliniche acute:

- Malattie ematiche: a) piastrinopenia con numero di piastrine inferiori a 100.000; b) anemia emolitica (inclusa l'anemia in corso di definizione o con segni/sintomi di possibile emolisi quali ad esempio iperbilirubinemia, ittero, ematuria); c) neutropenia lieve con numero di neutrofili inferiore a 1.500 e agranulocitosi.
- Lesioni gastrointestinali: a) erosioni e ulcera peptica solo se confermate endoscopicamente; ematemesi e melena (inclusa anche in base alla diagnosi clinica); b) sospetta invaginazione (incluse le invaginazioni ileo-cieco-coliche, ileo-ileali fisse ed intermittenti) confermata da tecniche di imaging (ecografia ed eventuale radiologia) o da intervento chirurgico.
- Disturbi del Sistema Nervoso Centrale e neuropatie periferiche. Per gli episodi convulsivi sono inclusi solo i bambini con il 1° episodio critico non febbrile. Sono inclusi i casi di encefalite e/o meningite anche se su sospetta base infettiva.
- Malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.
- Particolare attenzione è rivolta ai ricoveri per diagnosi compatibili con le AESI (Adverse Events of Special Interest) quali: neuriti, convulsioni, encefaliti, sindrome di Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti, vasculiti, anafilassi. Le potenziali AESI sono quasi tutte comprese nelle patologie in studio. Tra le diagnosi non incluse, la principale AESI è rappresentata dall'anafilassi: questa condizione è tuttavia sorvegliata tramite i ricoveri per reazione avversa a farmaci e/o vaccini.

Possono essere inclusi anche i bambini ricoverati in uno degli ospedali partecipanti allo studio che siano stati trasferiti da altri ospedali entro 48 ore dal primo accesso al Pronto Soccorso (seguito o meno da ricovero).

### **Criteri di esclusione**

Sono esclusi i bambini con una diagnosi concomitante di tumore e, all'interno di ciascuna condizione, gli eventi verificatisi come riacutizzazione di una malattia cronica o che si presentano su base congenita. Tuttavia devono essere inclusi nello studio i bambini affetti da una malattia cronica che sviluppino un evento acuto in uno degli altri gruppi di patologie. Per esempio, un bambino con diagnosi precedente di epilessia può essere incluso se ricoverato per piastrinopenia, lesione gastroduodenale, malattia muco-cutanea, ma non deve essere incluso se il motivo del ricovero è rappresentato dalle convulsioni.

Per quanto riguarda le encefaliti e le meningiti, l'obiettivo dello studio è quello di includere casi ad eziologia non nota o incerta. Sono, quindi, da escludere i casi nei quali si è giunti ad un accertamento clinico/laboratoristico di causa infettiva. Tuttavia, i casi incerti dovrebbero essere inclusi nello studio; è indispensabile che la decisione se includere o meno un paziente avvenga prima di effettuare l'anamnesi farmacologica e/o vaccinale: questo per evitare che l'inclusione o l'esclusione del paziente venga influenzata dall'eventuale esposizione. Se l'accertamento clinico/laboratoristico non è ancora stato completato al momento della raccolta dell'anamnesi farmacologica il soggetto viene comunque incluso nello studio.

La cefalea non è inclusa nelle condizioni neurologiche; può essere inclusa fra le reazioni avverse a farmaci e/o vaccini nel caso in cui sia ritenuta tale dal medico di pronto soccorso.

### **Definizione di esposizione**

Per tutti i bambini ricoverati la finestra temporale di interesse per la valutazione dell'assunzione dei farmaci è rappresentata dalle 3 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero. Per quanto riguarda i vaccini il periodo di interesse è invece riferito alle 12 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero.

### **Raccolta dati**

La raccolta delle informazioni viene effettuata da un operatore appositamente addestrato, mediante la somministrazione di un questionario standardizzato a un genitore (o accompagnatore del bambino) durante il ricovero. Il questionario presenta una prima parte comune a tutti i pazienti, nella quale sono riportate le informazioni anagrafiche del paziente, la professione dei genitori, l'anamnesi patologica e l'esposizione a farmaci e vaccini nel periodo precedente il ricovero.

Per ciascuna condizione in studio è presente una sezione specifica per raccogliere dati su: data di inizio dei sintomi che hanno determinato il ricovero; sintomi di presentazione; eventuali parametri clinico-laboratoristici

utili per la validazione della diagnosi ed esito del ricovero.

Nell'acquisizione delle informazioni sull'esposizione a farmaci è necessario prestare particolare attenzione alla sequenza temporale tra assunzione dei farmaci e inizio dei sintomi che hanno portato alla richiesta di una visita al pronto soccorso. Una particolare attenzione deve essere posta nel caso in cui i sintomi per i quali sono stati assunti i farmaci si sovrappongano a quelli che hanno motivato il ricovero: ad esempio, l'uso di procinetici o antiulcera in bambini ricoverati per problemi gastroduodenali, o di antistaminici e cortisonici nei bambini ricoverati per orticaria.

I dati sono raccolti su una scheda cartacea e successivamente registrati, tramite una piattaforma web appositamente sviluppata, su supporto informatico. Le schede cartacee devono essere mantenute presso il centro.

#### **RISULTATI ATTESI**

Con il presente studio si mira a completare le informazioni sul profilo di sicurezza dei farmaci in commercio, tramite un sistema di sorveglianza attiva. Verranno condotte delle analisi di tipo caso-controllo.

#### **DURATA DEL PROGETTO**

Due anni

#### **RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:**

**Costo complessivo del progetto \*:** € 30.000,00

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

#### **Dettaglio costi:**

Personale non dipendente: borse di studio, contratti, consulenze, comandi, ecc € 30.000,00

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

## **Allegato 2**

### **ALLEGATO TECNICO PROGETTO PROGETTO "MEREAFAPS 5.0: INTEGRAZIONE DEI PROGETTI NAZIONALI/REGIONALI LOMBARDI PER L'EVOLUZIONE VERSO UNA FARMACOVIGILANZA PROATTIVA, IN APPLICAZIONE DELLA DIRETTIVA EUROPEA 2010/84/UE"**

#### **REGIONE: PIEMONTE**

#### **RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO IN REGIONE PIEMONTE**

Dr.ssa Daniela DEMATTEIS, Settore Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale Regione Piemonte, Corso Regina Margherita, 153bis – 10122 Torino - tel. 0114322253, fax. 0114324420, email: [daniela.dematteis@regione.piemonte.it](mailto:daniela.dematteis@regione.piemonte.it)

Daniela Dematteis, nata a Cuneo il 27.09.1957, residente a Torino, Via Filadelfia 136. Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Torino. Dal 1983 al 1995 Farmacista Collaboratore presso le Farmacie Comunali di Torino. Dal 1996 al marzo 2008 Funzionario presso l'Assessorato alla Sanità, Settore Ispettivo. Dall'aprile 2008 Funzionario presso lo specifico Settore Assistenza Farmaceutica. L'attività svolta comprende: funzioni di indirizzo delle attività delle AASSRR in materia di assistenza farmaceutica territoriale, funzioni di coordinamento delle attività aziendali in materia di Farmacovigilanza., funzioni di monitoraggio sulle attività di vigilanza poste in essere dalle aziende ai sensi della normativa inerente. Attività di adozione di indirizzi, linee guida e monitoraggio dei percorsi prescrittivi in materia di assistenza integrativa. Attività connessa al

monitoraggio dell'attuazione dei P.O. 2013-2015. Predisposizione direttive in applicazione del nuovo sistema dei Registri AIFA ed attività varie connesse (individuazione dei centri specialistici prescrittori, coordinamento con ASR ed AIFA relativamente ai rimborsi condizionati dei farmaci ad alto costo)

Dr.ssa Eleonora MARRAZZO, responsabile CRDF e Farmacovigilanza ASL TO2, Lungo Dora Savona, 26 – 10152 Torino – tel. 0112403605 fax. 0112403665 email: [eleonora.marrazzo@aslto2.piemonte.it](mailto:eleonora.marrazzo@aslto2.piemonte.it)

Eleonora Marrazzo, nata ad Asti il 25.04.1957, residente a Torino, in Via Tirreno n. 19. Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Torino, specializzazione in Farmacia Ospedaliera presso l'Università degli Studi di Milano. Dal 1.3.1989 al 30.09.2009: farmacista dirigente presso l'Azienda ASL TO1, responsabile del Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e della Farmacovigilanza aziendale. Dal 1.10.2009 ad oggi: farmacista dirigente con incarico di alta specializzazione, responsabile del Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco presso il Dipartimento Farmaceutico dell'ASL TO2 e Referente ASL TO2 per la farmacovigilanza. Collabora dal 1997 con il Settore Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte per le attività di informazione sui farmaci e farmacovigilanza. E' responsabile della Segreteria scientifica della Commissione regionale per il Prontuario. Dal 1997 al 2011 in qualità di professore a contratto ha prestato attività di docenza relativa all'informazione sul farmaco nell'ambito degli insegnamenti della Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera di Torino dell'Università di Torino. Ha pubblicato, in collaborazione con altri autori, 70 lavori tra abstract e lavori scientifici su riviste nazionali ed internazionali. E' intervenuta, come relatrice, a diversi congressi, seminari scientifici.

#### **TITOLO DEL PROGETTO**

***MEREFAPS 5.0: INTEGRAZIONE DEI PROGETTI NAZIONALI/REGIONALI LOMBARDI PER L'EVOLUZIONE VERSO UNA FARMACOVIGILANZA PROATTIVA, IN APPLICAZIONE DELLA DIRETTIVA EUROPEA 2010/84/UE – Regione capofila LOMBARDIA***

#### **AREA TEMATICA**

Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)

**X**

#### **POPOLAZIONE IN STUDIO**

Popolazione afferente al PS/DEA per cause iatrogene

#### **RAZIONALE DELLO STUDIO**

Nel 2011 la Regione Piemonte ha aderito al progetto multicentrico nazionale MEREFaPS promosso e coordinato da Regione Lombardia. Il Progetto è iniziato nel 2012 con la formazione degli operatori e la preparazione degli strumenti necessari alla rilevazione delle segnalazioni. Al 31.12.2014 sono 5.386 le segnalazioni raccolte in Regione Piemonte grazie al Progetto ed inserite nella RNF.

#### **OBIETTIVI**

##### **Obiettivi primari.**

- Sensibilizzazione e formazione del personale addetto alla rilevazione di ADE/ADRs in PS

##### **Obiettivi secondari**

- Creazione di un osservatorio sulle reazioni avverse da farmaci e sugli eventi avversi che causano il ricorso alle strutture ospedaliere;
- Informazione/formazione ai MMG/PLS che hanno in carico pazienti arrivati in PS a causa di ADR gravi

#### **VALUTAZIONE DEGLI ESITI**

- N. di accessi in PS dovuti ad ADR/ADE
- N. di ricoveri ospedalieri dovuti a ADRs/ADE acute
- Classi farmacologiche/farmaci maggiormente coinvolte/i
- Tipo e frequenza di ADRs/ADE osservate
- Tipologia della popolazione coinvolta (età, sesso, patologie concomitanti)
- N. di ADR/ADE prevedibili e quindi prevenibili
- Ricadute economiche di ADRs/ADE

## **MATERIALI E METODI**

- Strutture coinvolte: **TUTTI** i Servizi Farmaceutici Ospedalieri, i Pronto Soccorso, i DEA, le Direzioni Sanitarie dei P.O. delle 21 ASR della Regione Piemonte
- Formazione dei referenti/monitor di tipo formale (medici e infermieri) dei PS
- Collegamento del software a tutte le aziende ospedaliere partecipanti
- Rilevazione dei dati tramite scheda su supporto informatico, o cartaceo (ove non disponibile supporto informatico), con trasferimento informatico successivo dei dati.

## **RISULTATI ATTESI**

Dalla letteratura internazionale risulta che la percentuale di ricoveri in ospedale per ADR/ADE sia del 5% circa. Dai risultati del progetto si attende di conoscere:

- la percentuale di visite in PS dovuta ad ADR e ADE (non esiste dato univoco in letteratura)
- una percentuale di ricoveri ospedalieri dovuta a ADR e ADE acute attorno al 5 % quale riportata in letteratura
- le classi farmacologiche maggiormente coinvolte (FANS e antibiotici dovrebbero essere ai primi posti)
- tipo di ADR/ADE osservate
- tipologia della popolazione coinvolta (età, sesso, patologie concomitanti)
- quante ADRs/ADE sono prevedibili e quindi prevenibili
- le ricadute economiche di ADR e ADE (ad esempio numero di ricoveri evitabili con annessi costi su base regionale)

## **DURATA DEL PROGETTO**

**2 anni, dal momento dell'effettiva erogazione del finanziamento alle ASL da parte della Ragioneria Centrale Regionale e, comunque, fino al completo utilizzo dei fondi assegnati**

## **RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:**

**Costo complessivo del progetto \*:** € **497.638,07**

\*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, consulenze, comandi, ecc: € **455.638,07**
- Formazione, Pubblicazioni, Eventi formativi ECM (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc. € **42.000**



**ALLEGATO TECNICO PROGETTO "STIMA DEL RISCHIO DI GRAVI EVENTI AWERSI DERMATOLOGICI  
ATTRIBUIBILI A FARMACO"****REGIONE: PIEMONTE****RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO MULTICENTRICO NAZIONALE**

**Dr. Luigi NALDI**, Unità Strutturale Complessa di Dermatologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Direttore del Centro Studi Gised (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia)  
Tel. 0352278-719,720, fax 0352278673, e-mail: [luigi.naldi@gised.it](mailto:luigi.naldi@gised.it)

Luigi Naldi nato a Chioggia il 20 novembre 1954. Ha frequentato la facoltà di medicina presso l'Università di Pavia. Dirigente medico presso l'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo dal 1988. Attualmente presidente del gruppo GISED e del Centro Studi GISED di Bergamo.

Già responsabile dell'ambulatorio per la valutazione dei tumori cutanei epiteliali, e dell'ambulatorio polidisciplinare per lo studio dei linfomi. Attualmente, responsabile dell'ambulatorio per la valutazione dei pazienti trapiantati d'organo e dell'ambulatorio di 2° livello dei pazienti con psoriasi. Esperto nella gestione clinica di reazioni gravi da farmaco di interesse dermatologico. *Team leader* per il gruppo italiano dello studio EuroSCAR e regiSCAR (registro europeo e internazionale delle reazioni avverse a farmaco gravi dermatologiche).

**RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO IN REGIONE PIEMONTE**

**Dr.ssa Daniela DEMATTEIS**, Settore Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale Regione Piemonte, Corso Regina Margherita, 153bis – 10122 Torino - tel. 0114322253, fax. 0114324420,  
email: [daniela.dematteis@regione.piemonte.it](mailto:daniela.dematteis@regione.piemonte.it)

Daniela Dematteis, nata a Cuneo il 27.09.1957, residente a Torino, Via Filadelfia 136. Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Torino. Dal 1983 al 1995 Farmacista Collaboratore presso le Farmacie Comunali di Torino. Dal 1996 al marzo 2008 Funzionario presso l'Assessorato alla Sanità, Settore Ispettivo. Dall'aprile 2008 Funzionario presso lo specifico Settore Assistenza Farmaceutica. L'attività svolta comprende: funzioni di indirizzo delle attività delle AASSRR in materia di assistenza farmaceutica territoriale, funzioni di coordinamento delle attività aziendali in materia di Farmacovigilanza., funzioni di monitoraggio sulle attività di vigilanza poste in essere dalle aziende ai sensi della normativa inerente. Attività di adozione di indirizzi, linee guida e monitoraggio dei percorsi prescrittivi in materia di assistenza integrativa. Attività connessa al monitoraggio dell'attuazione dei P.O. 2013-2015. Predisposizione direttive in applicazione del nuovo sistema dei Registri AIFA ed attività varie connesse (individuazione dei centri specialistici prescrittori, coordinamento con ASR ed AIFA relativamente ai rimborsi condizionati dei farmaci ad alto costo)

**Dr.ssa Eleonora MARRAZZO**, Responsabile CRDF e Farmacovigilanza ASL TO2, Lungo Dora Savona, 26 – 10152 Torino – tel. 0112403605 fax. 0112403665 email: [eleonora.marrazzo@aslto2.piemonte.it](mailto:eleonora.marrazzo@aslto2.piemonte.it)

Eleonora Marrazzo, nata ad Asti il 25.04.1957, residente a Torino, in Via Tirreno n. 19. Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Torino, specializzazione in Farmacia Ospedaliera presso l'Università degli Studi di Milano. Dal 1.3.1989 al 30.09.2009: farmacista dirigente presso l'Azienda ASL TO1, responsabile del Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e della Farmacovigilanza aziendale. Dal 1.10.2009 ad oggi: farmacista dirigente con incarico di alta specializzazione, responsabile del Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco presso il Dipartimento Farmaceutico dell'ASL TO2 e Referente ASL TO2 per la farmacovigilanza. Collabora dal 1997 con il Settore Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte per le attività di informazione sui farmaci e farmacovigilanza. E' responsabile della Segreteria scientifica della Commissione regionale per il Prontuario. Dal 1997 al 2011 in qualità di professore a contratto ha prestato attività di docenza relativa all'informazione sul farmaco

nell'ambito degli insegnamenti della Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera di Torino dell'Università di Torino. Ha pubblicato, in collaborazione con altri autori, 70 lavori tra abstract e lavori scientifici su riviste nazionali ed internazionali. E' intervenuta, come relatrice, a diversi congressi, seminari scientifici.

#### **TITOLO DEL PROGETTO**

***STIMA DEL RISCHIO DI GRAVI EVENTI AVVERSI DERMATOLOGICI ATTRIBUIBILI A FARMACO- Regione capofila LOMBARDIA***

#### **AREA TEMATICA**

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) **X**

#### **POPOLAZIONE IN STUDIO**

- Pazienti istituzionalizzati **X**

#### **RAZIONALE DELLO STUDIO**

- Breve descrizione del razionale. La Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la Necrolisi Tossica Epidermica (TEN), la Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) e la Sindrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sono eventi molto rari che coinvolgono la superficie cutanea come reazioni avverse gravi attribuibili a farmaci, causando elevata morbilità e mortalità. L'aumentato rischio di tali eventi associato ad un farmaco può modificare il profilo di beneficio-rischio del farmaco stesso. Nell'ambito della segnalazione spontanea esistono limiti maggiori, tanto nel caratterizzare tali eventi, differenziandoli da eventi spontanei, che nella stima dell'incidenza per esposizioni farmacologiche specifiche.
- Una prima fase di studio, condotta in Regione Lombardia, ha documentato l'utilità di una rete di farmacovigilanza focalizzata su reazioni cutanee rare. Durante tale prima fase è stato possibile calcolare i tassi di incidenza delle reazioni considerate, definire i rischi per i farmaci di più frequente impiego e migliorare la gestione clinica, riducendo la mortalità nel confronto con altre aree geografiche. E' sembrato, dunque, opportuno, sulla base dell'esperienza acquisita, proporre un'estensione della sorveglianza ad aree geografiche limitrofe, così da ottimizzare la rete di sorveglianza e migliorare ulteriormente la gestione clinica delle patologie oggetto di studio. Un ulteriore motivo per mantenere ed estendere la sorveglianza è connesso con la comparsa di reazioni gravi cutanee in associazioni con nuovi farmaci in campo oncologico (ad esempio, sorafenib) e nel trattamento dell'epatite virale C, farmaci il cui impiego ha modificato significativamente la gestione clinica delle condizioni patologiche cui si applicano e che sono associati a rilevanti costi.
- L'estensione di questo progetto alla Regione Piemonte permetterà una maggiore armonizzazione ed omogeneità di utilizzo delle linee guida redatte dal gruppo REACT Lombardia, al fine di ridurre il tasso di mortalità di queste reazioni gravi, gestire al meglio le sequele, creare una rete di collaborazione simile a quella lombarda che agevoli lo scambio di informazioni tra centro coordinatore e centri satellite, rendendo più rapido lo scambio di informazioni riguardanti le modalità operative di gestione clinica e riducendo il rischio di sepsi e del probabile decesso del paziente.

## **OBIETTIVI**

### **Obiettivi primari**

Le finalità di questo Progetto Regionale sono:

- Precisa caratterizzazione degli eventi avversi gravi dermatologici
- Monitoraggio dei tassi di incidenza
- Valutazione dei fattori eziologici con attenzione ai farmaci di recente introduzione sul mercato e, in particolare, a farmaci oncologici “mirati” e farmaci antivirali
- Valutazione della mortalità e morbilità associate alle reazioni
- Identificazione di variabili prognostiche e sviluppo di indici prognostici impiegabili nella pratica.
- Armonizzare le procedure diagnostico-terapeutiche per le gravi reazioni cutanee, migliorando l’esperienza clinica dei centri coinvolti e la gestione clinica dei pazienti, utilizzando le linee guida elaborate dal gruppo React Lombardia. Tale collaborazione potrà avvenire anche attraverso l’impiego di procedure multimediali per lo scambio di informazioni tra esperti.

### **Obiettivi secondari**

Valutazione degli esiti correlati alle diverse strategie terapeutiche per queste gravi reazioni dermatologiche, che per la loro relativa rarità non dispongono di trial clinici che forniscano evidenze forti a favore dell’uno o dell’altro trattamento farmacologico.

## **VALUTAZIONE DEGLI ESITI**

- Aumento delle segnalazioni di reazioni avverse gravi dermatologiche in Regione Piemonte
- Monitorare i tassi di incidenza di tali reazioni sulla popolazione piemontese
- Valutazione dei fattori eziologici
- Valutazione del tasso di mortalità e morbilità.
- Valutazione dei fattori prognostici che favoriscono l'insorgenza di queste reazioni
- Monitoraggio dei farmaci maggiormente sospetti e valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva di taluni farmaci.

## **MATERIALI E METODI**

Dopo i primi cinque anni di attività dello studio React Lombardia, registro di reazioni avverse gravi a farmaco, gestito dal centro Studi Gised in collaborazione con l'Ospedale Niguarda Cà Granda e l'A.O. Papa Giovanni XXIII di Bergamo, la Regione Piemonte ha deciso di aderire a questo progetto al fine di migliorare la gestione clinica dei pazienti affetti da: Necrolisi Tossica Epidermica, Sindrome di Stevens Johnson, Agep e Dress.

Seguendo l'iter organizzativo dello studio React Lombardia, la Regione Piemonte avrà il compito di organizzare una rete parallela di centri dermatologici e di farmacovigilanza avvalendosi della rete MereafaPS già esistente.

I farmacisti monitor dello studio MerafaPS avranno il compito di comunicare tempestivamente al monitor coordinatore dello studio React Piemonte i casi registrati nella propria azienda sanitaria. Il monitor coordinatore sarà adeguatamente formato dal monitor senior della regione capo fila (Lombardia). Successivamente, il monitor coordinatore avrà il compito di recarsi sul campo per raccogliere tutto il materiale (documentazione fotografica, esame istologico, dati sullo sviluppo e l'evoluzione della manifestazione cutanea, informazioni riguardo i farmaci assunti dal paziente ecc.); tali dati verranno in seguito registrati in un'apposita scheda raccolta dati già in uso da React Lombardia e, (contemporaneamente) inseriti nel data base dello studio.

Una volta raccolta tutta la documentazione riguardante i pazienti, questa verrà opportunamente rielaborata sotto forma di presentazione per essere sottoposta alla validazione da parte di un team di esperti.

Il centro di riferimento per la Regione Piemonte sarà il Centro Grandi Ustionati dell’Ospedale CTO (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino), diretto dal Dr. Maurizio Stella.

I compiti del monitor coordinatore comprendono: mantenere i contatti mensilmente con i centri partecipanti allo studio, tramite e-mail o telefono, monitorare i casi segnalati dai centri partecipanti, compilare gli opportuni follow-up, organizzare incontri periodici con i centri satellite, con la Regione, il Centro di riferimento e il Centro coordinatore per discutere sull'andamento dello studio. Il monitor coordinatore dovrà, inoltre, sottoporre l'opportuna documentazione ai comitati etici dei vari ospedali

partecipanti al fine di avere l'autorizzazione per il trattamento dei dati sensibili e della documentazione fotografica del paziente.

Infine, il monitor coordinatore del progetto nella Regione Piemonte dovrà mantenere contatti mensili con i responsabili della Regione capofila, attraverso l'invio di un report nel quale saranno evidenziate le criticità incontrate durante l'attività di monitoraggio, il numero di casi periodicamente registrati e varie ed eventuali osservazioni da discutere con l'intero team durante gli incontri in riunione plenaria.

**CENTRI COINVOLTI:** Tutti i Presidi Ospedalieri delle ASR

#### **RISULTATI ATTESI**

- Diminuzione del tasso di mortalità delle reazioni oggetto di studio.
- Aumento delle segnalazioni di reazioni avverse gravi a farmaco in ambito dermatologico
- Miglioramento qualitativo nella compilazione delle schede di ADR.
- Maggiore esattezza nella diagnosi di tali patologie ricercate.

#### **DURATA DEL PROGETTO**

**2 anni, dal momento dell'effettiva erogazione del finanziamento alle ASL da parte della Ragioneria Centrale Regionale e, comunque, fino al completo utilizzo dei fondi assegnati**

#### **RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:**

**Costo complessivo del progetto \*:** € 56.000

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

#### **Dettaglio costi:**

- Borsa di studio per un monitor a tempo pieno € 48.000
- Attrezzature: PC, abbonamenti a riviste mediche, a banche dati, fax, ecc. € 3.000
- Attività di monitoraggio, pubblicazioni, convegni (partecipazione e/o organizzazione), materiale pubblicitario, ecc. € 5.000