

***Report delle attività di
Farmacovigilanza
nella Regione Emilia-Romagna
anno 2021.***

***Cenni all'andamento delle segnalazioni
nei primi nove mesi anno 2022***



A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna
e-mail: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

28 dicembre 2022

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (CRFV)

Ester Sapigni - Responsabile CRFV – Settore Assistenza Ospedaliera

Giulio Matteo -Referente Vaccinovigilanza - Servizio regionale Prevenzione collettiva e Sanità pubblica

Gian Luigi Belloli –Servizio regionale Prevenzione collettiva e Sanità pubblica

Maria Giulia Gatti –Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio – Dipartimento Sanità Pubblica AUSL Modena

Anna Maria Potenza – Settore Assistenza Ospedaliera

Victoria Nikitina – Settore Assistenza Ospedaliera

Rita Ricciardelli - Settore Assistenza Ospedaliera

Silvia Croce - Settore Assistenza Ospedaliera

Nazanin Mogheiseh - Settore Assistenza Ospedaliera

Armando Esposito Perfetto - Settore Assistenza Ospedaliera

Julia Gabriela Szyszko - Settore Assistenza Ospedaliera

Domenico Motola - Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

RESPONSABILI AZIENDALI DI FARMACOVIGILANZA DELLE STRUTTURE SANITARIE

Francesca Chiara Gatti, AUSL Piacenza

Giovanna Negri, AUSL Parma

Sara Bologna, AOSP Parma

Federica Biagioni, AUSL Reggio Emilia

Chiara Ajolfi, AUSL e AOSP Modena

Chiara Sacripanti, AUSL Bologna

Silvia Restuccia, AOSP Bologna

Antonella Fadda, AUSL Imola

Daniela D'Alonzo, IOR

Sofia Castellani, AUSL Ferrara

Anna Marra, AOSP Ferrara

Giovanna Rametta, AUSL Romagna - Ravenna

Gianfranco Ravaglia, AUSL Romagna - Forlì

Manuela Baraghini, AUSL Romagna - Cesena

Barbara Gavioli, AUSL Romagna - Rimini

Paolo Silimbani, IRST-IRCSS

Si ringraziano, per il contributo ad alcune sezioni del report:

Francesca Chiara Gatti, Rebecca Chinelli - AUSL Piacenza

Chiara Ajolfi, Giacomina Valentina Cassisa, Greta Lanzarini - AUSL e AOSP Modena

Paolo Silimbani, Carla Masini - IRST IRCCS

Anna Marra - AOSP Ferrara

Sommario

PREMESSA	4
INTRODUZIONE.....	4
Definizione di Reazione avversa a farmaci o a vaccini	4
Monitoraggio Addizionale	5
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR NELL'ANNO 2021 IN EMILIA-ROMAGNA. CENNI ALL'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI NEI PRIMI NOVE MESI DELL'ANNO 2022	5
Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna.....	5
Segnalazioni per Struttura Sanitaria.....	6
Segnalazioni online tramite Vigifarmaco	8
Fonte della segnalazione	10
Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche	12
Classificazione delle segnalazioni per gravità	14
Criteri di qualità delle schede di segnalazione	14
PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA EMILIA-ROMAGNA.....	16
Tabella 2. Progetti di FV-attiva a livello regionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014	17
Tabella 3. Progetti di FV-attiva a livello multiregionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014	18
PROGETTI FV ATTIVA NAZIONALI.....	19
“POEM2 - Progetto multicentrico di farmacovigilanza attiva in oncoematologia”	20
Background	20
Obiettivi primari	21
Obiettivi secondari	21
Materiali e metodi.....	21
Risultati	21
Principi attivi oggetto delle schede di interazione POEM2	23
Conclusioni	25
FORME FARMACEUTICHE ORALI ALTERATE: FORMAZIONE/ INFOR-MAZIONE AGLI OPERATORI SANITARI E VALUTAZIONE DI POTENZIALI INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI E/O ALIMENTI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA/ISTITUZIONALIZZATA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA (acronimo: SOFARE)	26
Introduzione.....	26
Materiali e Metodi	26
Obiettivi primari	27
Obiettivi secondari.....	27
Indicatori per la valutazione dell'esito.....	27
Risultati	28
Conclusioni	30

“Interventi strutturati di formazione e informazione finalizzati al monitoraggio del profilo rischio beneficio dei farmaci biologici utilizzati in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico (acronimo: REDEGA)”31

Background e obiettivi	31
Obiettivi e scopi del progetto	31
Materiali e metodi	33
Principi attivi per i quali sono state elaborate schede informative per i cittadini	34
Risultati	35
Conclusioni	36

Utilizzo dei farmaci nei pazienti pediatrici ospedalizzati e loro sicurezza d’impiego - PAPEOS37

Background e obiettivi	37
Materiali e metodi	37
Risultati e conclusioni	37

La farmacovigilanza nella farmacia dei servizi: il network Vigirete.....40

Background e obiettivi	40
Obiettivo primario	40
Obiettivo secondario	40
Risultati	44
Conclusioni	44

CONCLUSIONI 45

Tabella A - Farmaci sospetti maggiormente segnalati nell’anno 2021 in Emilia-Romagna.....	45
TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI.....	46

PREMESSA

I dati analizzati nel presente rapporto sono relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) o a vaccini (AEFI) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle Strutture sanitarie della Regione Emilia-Romagna, dal 1° gennaio 2021 al 31 dicembre 2021.

I dati sono stati estratti attraverso l'applicativo WEB VigiSegn.

INTRODUZIONE

Definizione di Reazione avversa a farmaci o a vaccini

Effetto nocivo e non voluto conseguente:

1. all'uso **conforme** alle indicazioni contenute nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
2. agli usi **non conformi** alle indicazioni contenute nell'AIC, come:
 - il sovradosaggio
 - l'uso improprio
 - l'abuso del medicinale
3. **agli errori terapeutici**
4. associato **all'esposizione per motivi professionali**

Le segnalazioni di sospette ADR possono essere inviate da parte degli operatori sanitari o dei cittadini in formato elettronico oppure attraverso il sito online dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>), su base spontanea oppure stimolata¹. Tali segnalazioni sono oggetto di costante e continuo monitoraggio e costituiscono un'importante base di dati per le attività di farmacovigilanza (FV), consentendo di rilevare nuove informazioni sulla sicurezza dei medicinali (potenziali segnali² di allarme) non individuate durante le fasi di sperimentazione clinica, a partire dalle quali gli enti regolatori (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - e Agenzia Europea dei medicinali - EMA) possono adottare le opportune azioni regolatorie sull'uso del farmaco.

Le informazioni contenute nelle segnalazioni vengono gestite attraverso la rete locale di FV costituita dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) e dai Referenti Aziendali della Farmacovigilanza (RAFV) per garantire, secondo le Linee Guida fornite dall'AIFA, gli standard di qualità dei dati raccolti, la valutazione del *Causality Assessment* e il recupero di informazioni aggiuntive durante eventuali *Follow-Up* delle segnalazioni. Le attività del CRFV sono in linea con la "Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza".

Il parametro utilizzato a livello internazionale per classificare la performance delle attività di segnalazione in FV è il *tasso di segnalazione per milioni di abitanti*; il valore "Gold Standard" definito

¹ Confluiscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza le segnalazioni di sospette reazioni avverse spontanee e quelle provenienti da progetti di FV attiva, da studi osservazionali, da registri, da uso compassionevole e da usi speciali (non confluiscono nella RNF le segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico).

² Segnali: informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente a un intervento terapeutico e un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità di correlazione da consigliare un'azione di verifica (Reg 520/2012).

dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che testimonia l'efficienza di un sistema di Farmacovigilanza è pari a 300 segnalazioni /1.000.000 di abitanti.

Monitoraggio Aggiuntivo

Di rilievo nell'ambito della farmacovigilanza è la segnalazione spontanea riferita a farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo. Questo rappresenta lo strumento mediante il quale le Agenzie regolatorie a livello europeo attuano una sorveglianza stretta e specifica per quei medicinali per cui è richiesta particolare attenzione al fine di ricondurre a efficienti attività di vigilanza per meglio caratterizzare i profili di sicurezza dei farmaci e dei vaccini.

L'elenco dei medicinali/vaccini sottoposti a monitoraggio aggiuntivo è mensilmente aggiornato dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA); detti medicinali sono identificati peraltro da un triangolo equilatero rovesciato di colore nero apposto sulla confezione, che è inoltre incluso sia nei fogli illustrativi sia nei riassunti delle caratteristiche del prodotto, insieme a una dicitura standard.

I medicinali contenenti nuove sostanze attive, nonché tutti i medicinali biologici approvati dopo il 1° gennaio 2011 sono inclusi per un periodo iniziale di cinque anni nella lista dei medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo, consultabile al seguente link: <https://www.ema.europa.eu>

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR NELL'ANNO 2021 IN EMILIA-ROMAGNA. CENNI ALL'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI NEI PRIMI NOVE MESI DELL'ANNO 2022

Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna

Nella regione Emilia-Romagna il numero di segnalazioni pervenute nel 2021 è pari a 18.967* con un tasso (linea verde) di 4.252 segnalazioni su 1.000.000 di abitanti (**Figura 1**); si è registrato pertanto un aumento di 6,7 volte il numero delle segnalazioni rispetto al 2020, dato attribuibile all'adesione alla campagna vaccinale contro il COVID-19 e alle attività di sensibilizzazione alla segnalazione rivolte al personale sanitario e ai cittadini. Tale andamento è in linea con il tasso di segnalazione su base nazionale (linea arancione) che nel 2021 è pari a 2.853 su 1.000.000 di abitanti mentre quello dell'anno 2020 è pari a 691 su 1.000.000 di abitanti (è stato registrato un aumento di 4,1 volte il dato 2020).

Considerando il periodo gennaio 2022 - settembre 2022 si evidenzia un netto calo del numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (numero di segnalazioni 4.857) rispetto allo stesso periodo dell'anno 2021 (numero di segnalazioni 15.576) presumibilmente attribuibile a diversi fattori, tra cui il raggiungimento di elevati livelli di copertura vaccinale Covid-19.

Di seguito il numero di segnalazioni, a partire dal periodo pre-pandemico (2019) al 2022:

Anno di segnalazione (primi nove mesi)	Numero di segnalazioni
2019	2.808 segnalazioni
2020	2.103 segnalazioni
2021	15.576 segnalazioni
2022	4.857 segnalazioni

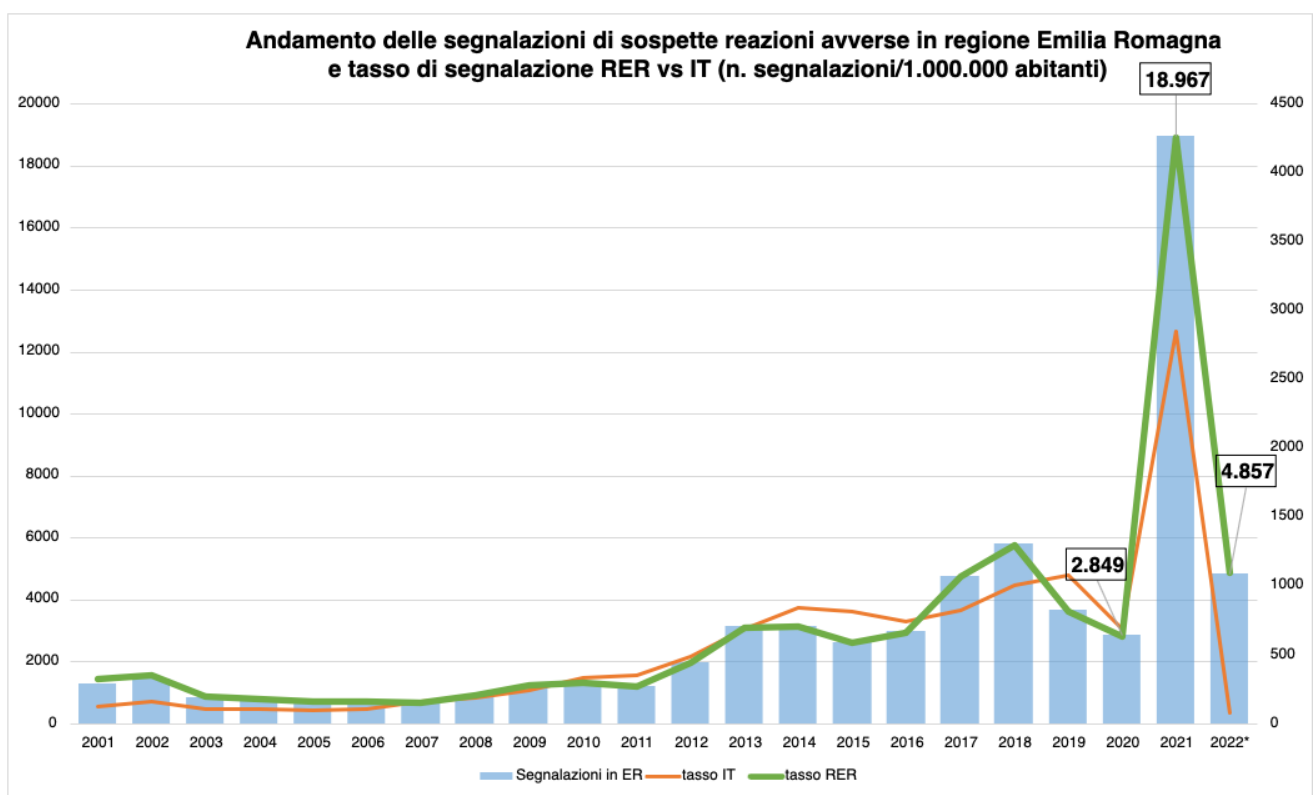
La sensibilizzazione alla segnalazione di sospette reazioni avverse, in particolare da parte dei cittadini, nonché al ruolo della Farmacovigilanza durante il primo anno di disponibilità dei vaccini anti-covid, ha

comportato il mantenimento di un più alto grado di segnalazione nell'anno 2022 pari circa al doppio circa di quello registrato negli anni pre-pandemici.

Si rappresenta come, in via generale, un elevato numero di segnalazioni non sia indicativo di un incremento del rischio correlato alla vaccinazione ma di una maggiore attenzione allo strumento della segnalazione, infatti, in numerosi casi l'evento avverso è legato a fattori confondenti e non al farmaco/vaccino somministrato. La normativa della farmacovigilanza, tuttavia, prevede che anche in caso di dubbio nella sospetta correlazione tra farmaco/vaccino ed evento avverso sia importante segnalare in quanto le segnalazioni apportano informazioni fondamentali a rendere più sicure le terapie a beneficio di tutti i pazienti.

* dato aggiornato all'ultima estrazione eseguita in data 20/12/2022

Figura 1. Andamento delle segnalazioni nella regione Emilia-Romagna per farmaci e vaccini e tasso di segnalazione per 1.000.000 abitanti: numeri assoluti, tasso regionale e tasso nazionale.



* periodo di riferimento: primi nove mesi (gennaio 2022-settembre 2022)

Segnalazioni per Struttura Sanitaria

La **tabella 1** riporta i seguenti dati:

- il numero di schede inserite in RNF nel triennio 2019-2021 da parte di ciascuna Struttura sanitaria della Regione Emilia-Romagna;
- la variazione percentuale 2021 vs 2020;
- il numero e la percentuale delle schede gravi nell'anno 2021 e di quelle inviate tramite Vigifarmaco;
- il tasso di segnalazione, calcolato su 100.000 abitanti nelle AUSL e su 1.000 ricoveri nelle AOSP.

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Nel periodo in analisi, il numero di segnalazioni inserito dalla maggior parte delle AUSL e delle AOSP è aumentato; in particolare:

- nell'AUSL di Parma 1.336 segnalazioni nel 2021 rispetto alle 59 segnalazioni rilevate nel 2020;
- per l'AUSL di Ferrara 1.934 segnalazioni nel 2021 rispetto alle 193 segnalazioni rilevate nel 2020;
- per l'AUSL di Modena 2.171 segnalazioni nel 2021 rispetto alle 229 segnalazioni rilevate nel 2020.

In generale, in tutte le Strutture Sanitarie dell'Emilia-Romagna si è registrato nel 2021 un notevole incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

Tabella 1. Distribuzione segnalazioni per Struttura sanitaria

Struttura sanitaria	N. segnalazioni 2019	N. segnalazioni 2020	N. segnalazioni 2021	VAR. % 2020/2021	Casi gravi 2021 (n.)	Casi gravi 2021 (%)	Invio tramite vigifarmaco 2021 (n.)	Invio tramite vigifarmaco 2021 (%)	N. di segnalazioni di ADR anno 2021 in AUSL x 100.000 abitanti	NN. di segnalazioni di ADR anno 2021 in AOSP e IRCCS x 1.000 ricoveri
A.S.L. PIACENZA	154	157	1.291	822%	157	12%	926	72%	452	
A.S.L. PARMA	82	59	1.336	2264%	160	12%	1.236	93%	295	
A.S.L. REGGIO EMILIA	248	361	2.264	627%	276	12%	1.726	76%	427	
A.S.L. MODENA	427	229	2.171	948%	433	20%	1.402	65%	307	
A.S.L. BOLOGNA	579	546	4.556	834%	670	15%	4.059	89%	515	
A.S.L. IMOLA	16	44	186	423%	36	19%	170	91%	139	
A.S.L. FERRARA	400	193	1.934	1002%	244	13%	1.647	85%	564	
A.S.L. ROMAGNA	705	444	2520	568%	513		2.207		225	
AUSL ROMAGNA - SEDE DI RAVENNA	141	122	890	730%	151	17%	821	92%	229	
AUSL ROMAGNA - SEDE DI FORLÌ	163	107	601	562%	126	21%	599	100%	325	
AUSL ROMAGNA - SEDE DI CESENA	108	82	416	507%	112	27%	358	86%	199	
AUSL ROMAGNA - SEDE DI RIMINI	293	133	613	461%	124	20%	429	70%	180	
Totale AUSL	2.611	2033	16.258	800%	2489	15%	13.373	82%		
AOSP PARMA	104	91	302	332%	64	21%	302	100%		8
AOSP MODENA	202	155	482	311%	260	54%	459	95%		10
AOSP BOLOGNA	309	198	925	467%	363	39%	889	96%		18
AOSP FERRARA	221	145	584	403%	142	24%	264	45%		20
IRCCS I.R.S.T.	119	138	206	149%	68	33%	206	100%		135
II.OO. RIZZOLI - BO	40	24	108	450%	4	4%	43	40%		7
Totale AOSP	995	751	2607	347%	901	35%	2163	83%		
CRFV-TITOLARI A.I.C.	68	65	98	151%	63	64%	0	0%		
Totale	3674	2849	18.963	666%	3453	18%	15.536	82%		

* Fonte: Banca dati SDO, Regione Emilia-Romagna

Fonti tassi di segnalazione: Indicatori SIVER. Strumenti di governo clinico:

- IND0374 - N. segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e a vaccini (ADR) in AUSL x 100.000 abitanti
- IND0375 N. segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e a vaccini (ADR) in AOSP e IRCCS x 1.000 ricoveri. Per IRCCS di Meldola calcolo manuale

Segnalazioni online tramite Vigifarmaco

Il numero delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse online è aumentato progressivamente, a partire dal 2015, anno di avvio dell'accessibilità all'applicativo Vigifarmaco. Il tasso di segnalazione online calcolato nella regione Emilia-Romagna, rispetto al dato medio della segnalazione online in Italia, risulta essere nettamente superiore (82% vs 78%), **figura 2**.

A partire dalla deliberazione di Giunta regionale n.830/2017 è stato assegnato alle Aziende Sanitarie l'obiettivo di sensibilizzare gli operatori sanitari al maggiore utilizzo della segnalazione online tramite Vigifarmaco.

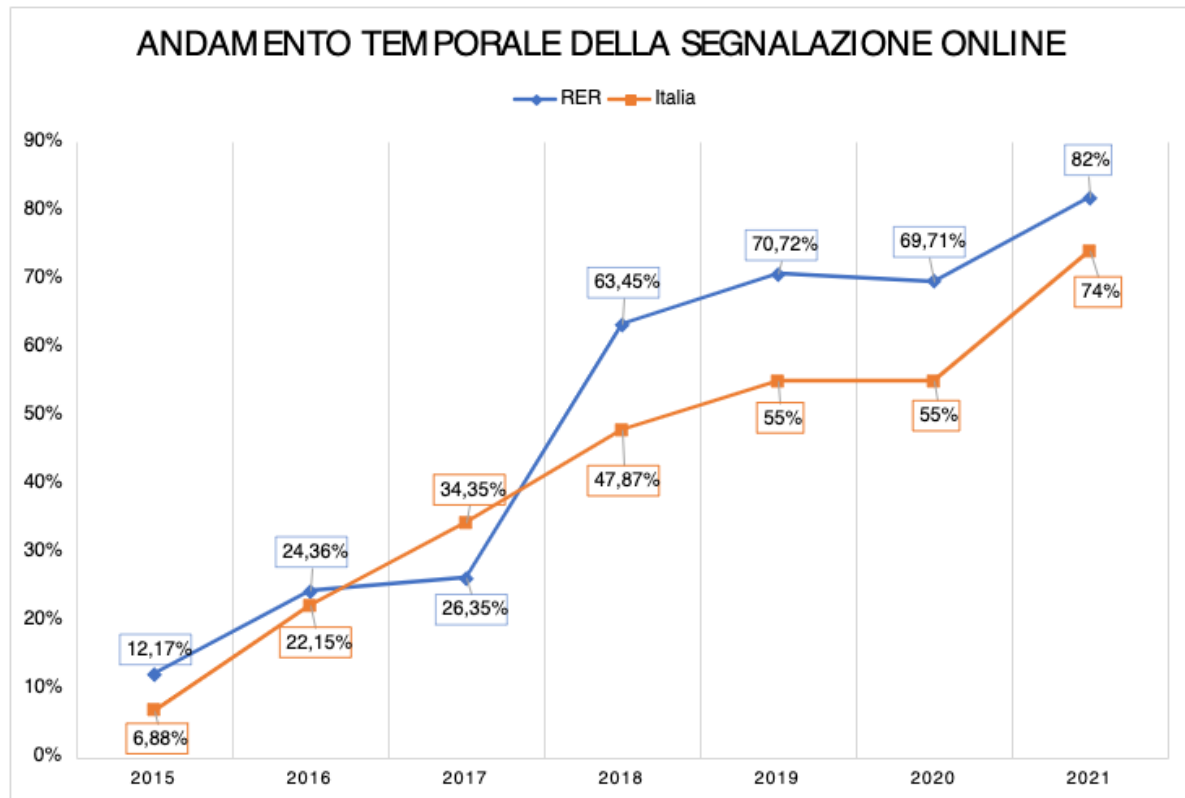
Al contempo il CRFV, al fine di agevolare e incoraggiare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione online di sospette reazioni avverse, ha reso disponibile e pubblicato sul portale ER-Salute una guida pratica all'utilizzo di tale applicativo per la segnalazione (Farmacovigilanza — Salute (regione.emilia-romagna.it)).

L'utilizzo di modalità di segnalazione online è auspicabile per acquisire schede di maggior qualità in termini di precisione, completezza e congruenza; inoltre, detto sistema agevola l'attività dei RAFV poiché consente una migliore lettura del dato, ne facilita la validazione attraverso l'apposita codifica delle ADR secondo la terminologia MedDRA³ ed evita una nuova digitazione della segnalazione nella rete.

³ MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities. E' una terminologia medica internazionale clinicamente validata usata dalle autorità regolatorie e dalle industrie biofarmaceutiche.

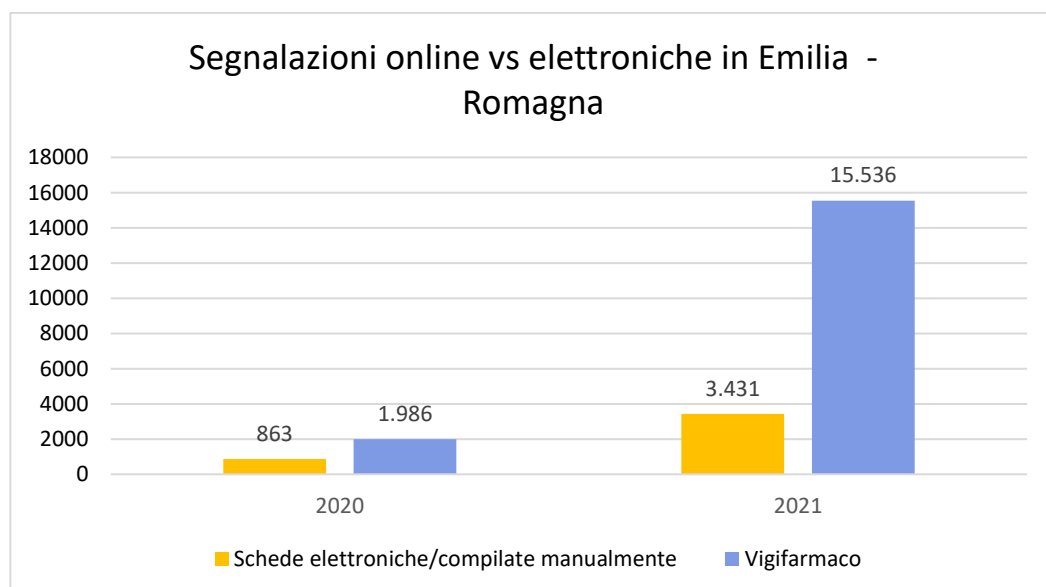
La terminologia è utilizzata durante tutto il processo regolatorio, dal pre-marketing al postmarketing per l'inserimento e trasferimento dei dati, per la loro analisi e per le presentazioni.

Figura 2. Andamento temporale della segnalazione online tramite Vigifarmaco a partire dall'anno 2015 fino al 2021 in Emilia-Romagna vs dato nazionale



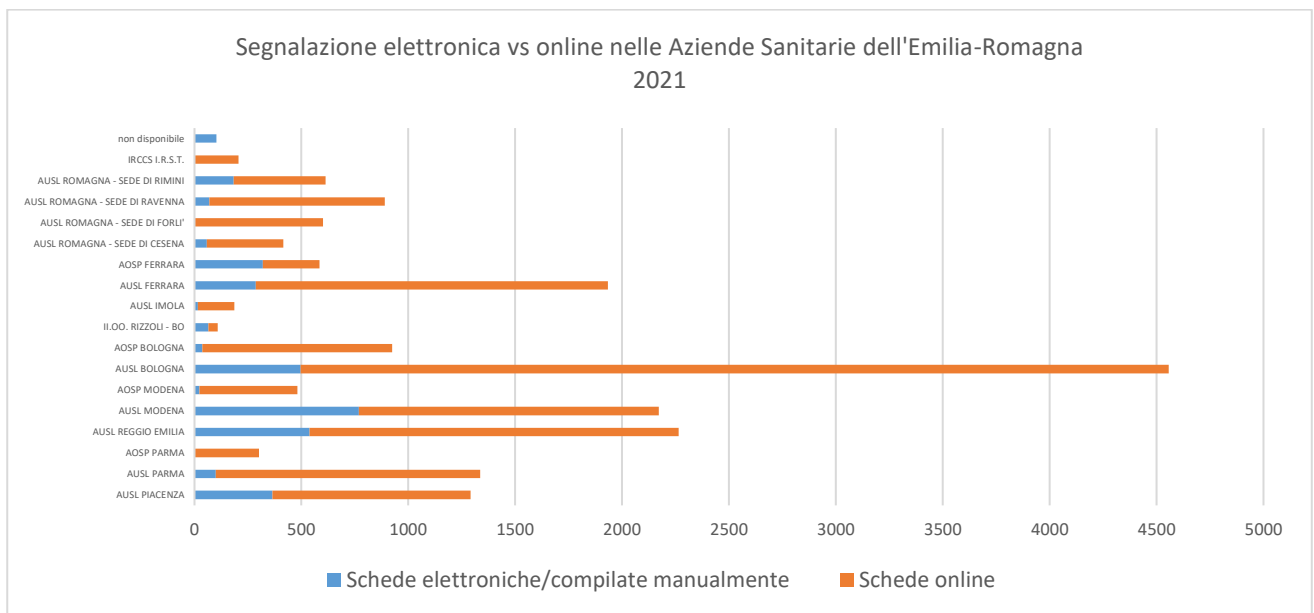
La **figura 3** riporta un confronto, nella regione Emilia-Romagna, tra le segnalazioni elettroniche/compilate manualmente e quelle trasmesse tramite Vigifarmaco nel biennio 2020-2021; nel 2021 le segnalazioni inviate utilizzando la piattaforma Vigifarmaco sono state 15.536 (l'82% in totale rispetto al 69,71 % del 2020) mentre le schede elettroniche sono state 3.431.

Figura 3. Confronto tra segnalazioni elettroniche e trasmesse in modalità online tramite Vigifarmaco in Emilia-Romagna, 2020 vs 2021



La **figura 4** riporta il contributo delle singole Strutture Sanitarie alla segnalazione online dove si rileva che in alcune realtà la segnalazione elettronica/compilata manualmente non è stata più utilizzata, come ad esempio presso l'AOSP di Parma e l'IRST-IRCSS di Meldola; quasi scomparsa presso l'AUSL Romagna – distretto di Forlì, dove sono state registrate solo due segnalazioni.

Figura 4. Confronto tra segnalazioni elettroniche e trasmesse in modalità online tramite Vigifarmaco nelle Strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, 2021.



Fonte della segnalazione

Tra le tipologie di segnalatori che maggiormente hanno contribuito al sistema di Farmacovigilanza nell'anno 2021 si annovera quella dei medici con 6.473 segnalazioni (34% di tutte le schede inviate). Il farmacista ha fornito un contributo importante alla segnalazione di sospette reazioni avverse (17%), grazie all'intervento dei farmacisti ospedalieri che, spesso, operano a supporto dei clinici nelle attività di segnalazione attraverso i progetti di Farmacovigilanza attiva svolti all'interno delle Aziende Sanitarie e all'operatività dei farmacisti convenzionati. Questi ultimi, nell'anno 2021, hanno partecipato a un progetto di Farmacovigilanza attiva Vigirete, più avanti descritto.

La **figura 5** riporta la percentuale delle segnalazioni in base alla qualifica del segnalatore (medico, farmacista, altro operatore, avvocato, forze armate e paziente/cittadino) mentre la **figura 6** mostra un confronto tra l'anno 2021 e l'anno 2020 delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini provenienti dalle diverse fonti di segnalazione.

Nel 2021 si è riscontrato un incremento della segnalazione da parte del paziente/cittadino o altra figura non sanitaria rispetto all'anno 2020, infatti il relativo numero delle segnalazioni è passato da 104 (4%) a 7.136 (38%).

Figura 5. Segnalazioni di sospette reazioni a farmaci e a vaccini per qualifica del segnalatore nel 2021

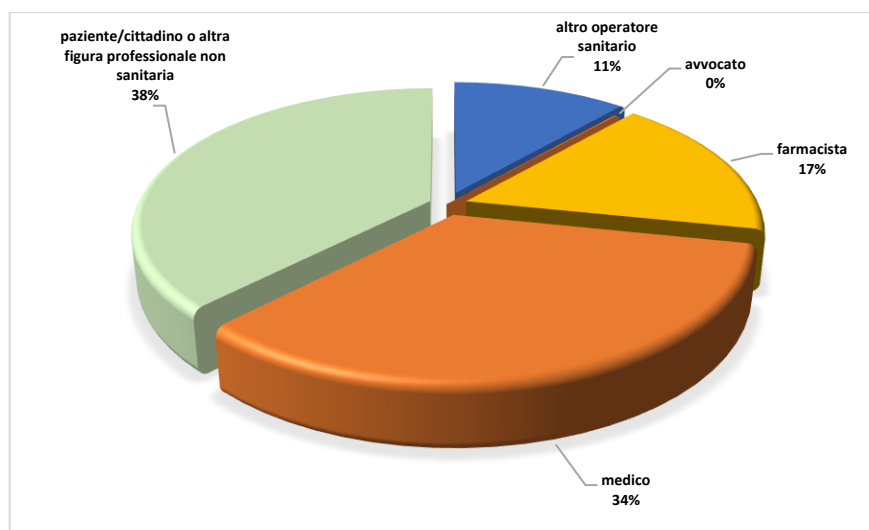
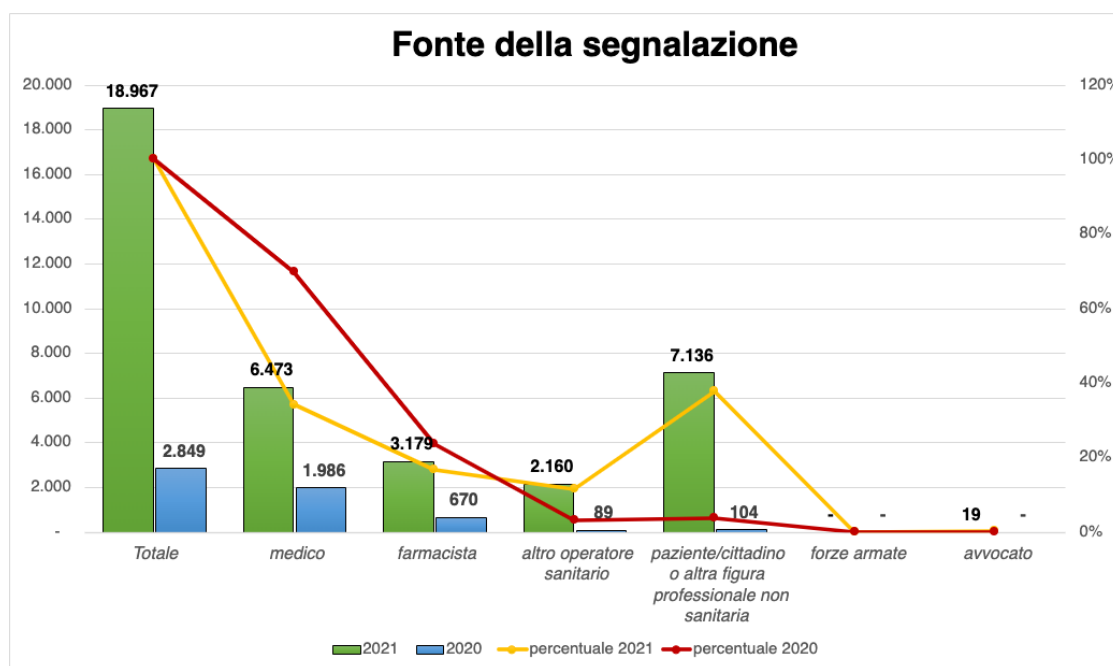
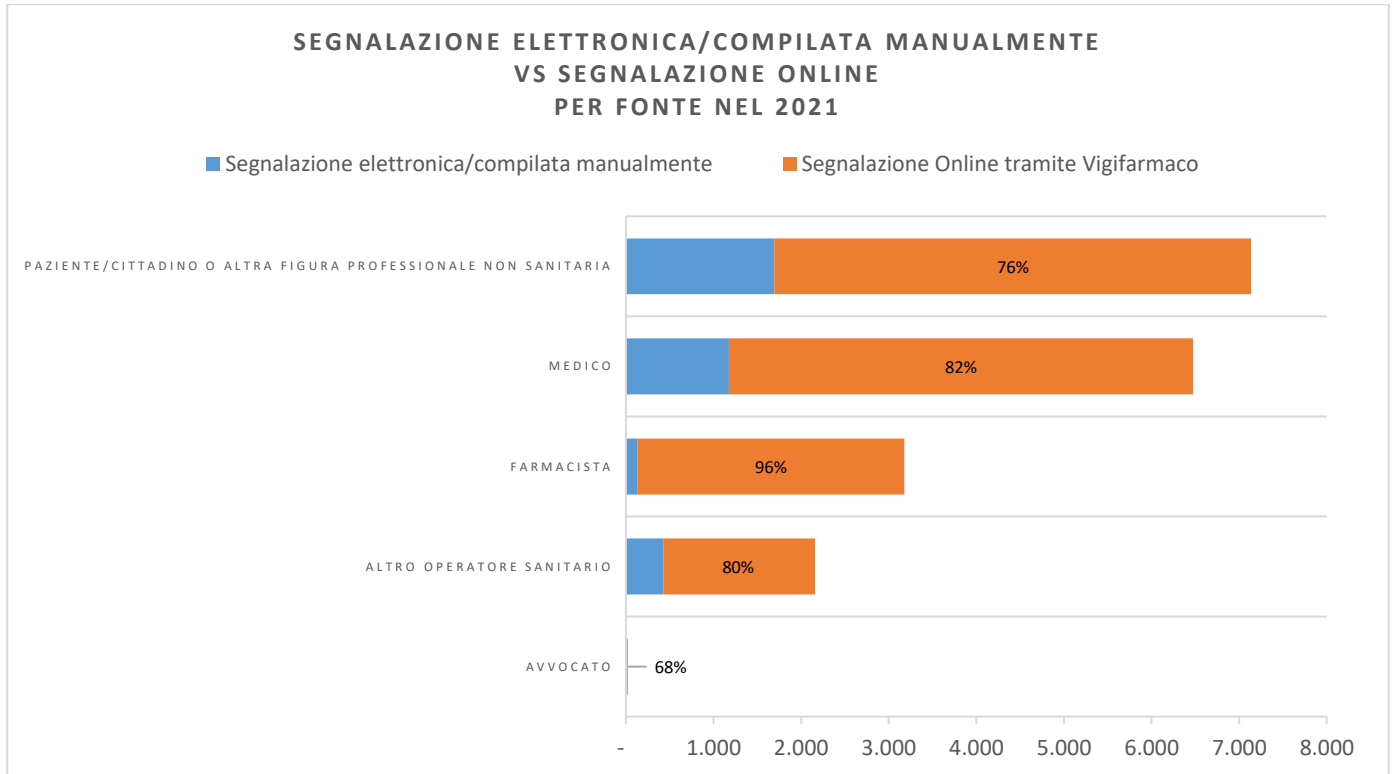


Figura 6. Fonte delle segnalazioni, 2021 vs 2020



La **figura 7** evidenzia il numero di segnalazioni online in relazione al ruolo del segnalatore nell'anno 2021. Il farmacista ha utilizzato prevalentemente la modalità di segnalazione online (96%).

Figura 7. Utilizzo Vigifarmaco per fonte della segnalazione anno 2021



Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche

La **figura 8** riporta la distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età⁴.

In Emilia-Romagna i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza mostrano una maggiore numerosità delle segnalazioni di reazioni avverse nella popolazione adulta e anziana.

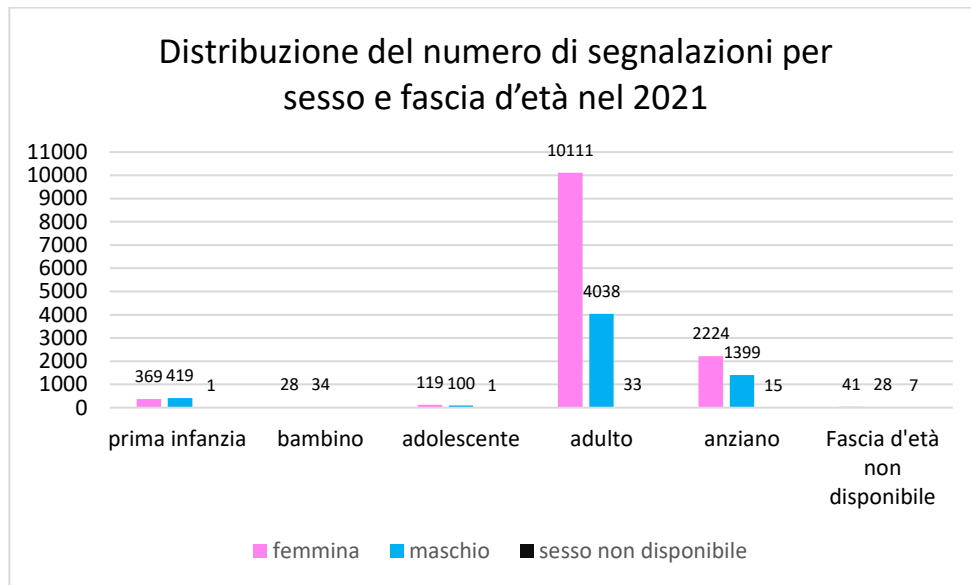
Nella stessa figura viene evidenziato, inoltre, che il sottogruppo di popolazione che ha maggiormente aderito al sistema di Farmacovigilanza è rappresentato dagli adulti di sesso femminile (n. 10.111).

⁴ **Fasce di età:**

Definizione delle fasce d'età*	
Sottogruppo	Età
Neonato prematuro	< 37 settimane di gestazione
Neonato	0-27 giorni
Prima infanzia	28 giorni-23 mesi
Bambino	2-11 anni
Adolescente	12-16/18 anni
Adulto	19-65
Anziano	>65

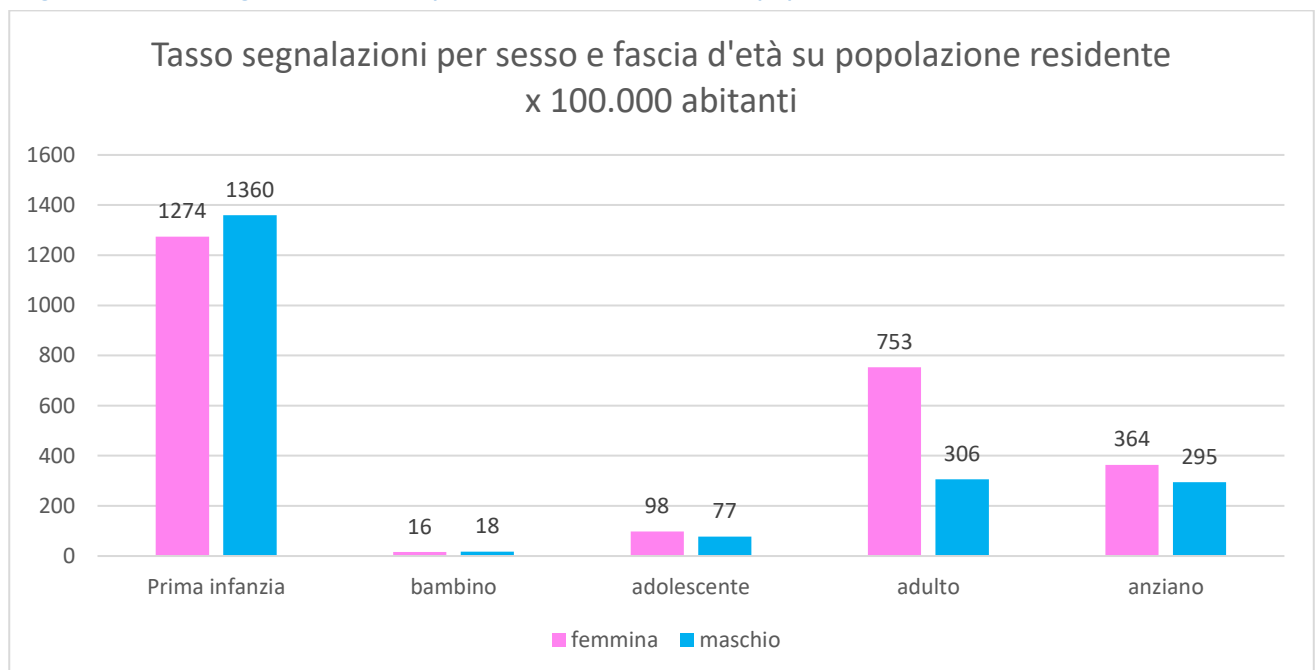
*Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges Terry B. Ernest, David P. Elder, Luigi G. Martini, Matthew Roberts and James L. Ford

Figura 8. Distribuzione del numero di segnalazioni per sesso e fascia d'età nel 2021



Rapportando le segnalazioni alla popolazione residente, il tasso calcolato su 100.000 abitanti, distinto tra maschi e femmine, risulta maggiore per la fascia d'età 0-2 anni (**Figura 9**).

Figura 9. Tasso segnalazioni 2021 per sesso e fascia d'età su popolazione residente *100.000 abitanti



Classificazione delle segnalazioni per gravità

La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa è stata classificata come *non grave* (n. 15.498; 81,25%), il 18,25% (n. 3.461) risulta *grave*, mentre per 8 schede la gravità non è disponibile (Figura 10).

Figura 10. Gravità delle segnalazioni



Criteri di qualità delle schede di segnalazione

La gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non si limita solo alla raccolta e all'inserimento delle informazioni nella RNF, ma riguarda anche la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e sospetta reazione avversa (*Causality Assessment*) e l'analisi dei potenziali segnali di sicurezza (analisi quantitative).

I requisiti minimi per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio sono quattro:

- **Segnalatore identificabile:** qualifica, nome e cognome e, se non sono presenti, almeno l'informazione sul numero di telefono o indirizzo e-mail o indirizzo completo;
- **Paziente:** almeno un'informazione riguardante: il sesso, l'età o la data di nascita;
- **Reazione avversa:** almeno un evento avverso (sintomo o diagnosi) occorso al paziente ritenuto dal segnalatore potenzialmente correlabile al trattamento farmacologico;
- **Farmaco sospetto:** medicinale o principio attivo.

Tuttavia, è importante considerare che difficilmente questi elementi da soli consentiranno un'adeguata valutazione clinica del caso.

Per un'appropriata valutazione e per consentire l'applicazione degli algoritmi, particolare attenzione va rivolta alla **qualità** nella compilazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, richiesta anche dall'avvio dei nuovi progetti di FV attiva regionali e multiregionali.

Per poter valutare adeguatamente ogni singolo caso e inserire in RNF schede di buona qualità è necessario focalizzare l'attenzione su:

- completezza e rilevanza delle informazioni;
- accuratezza;
- consistenza e precisione;
- attività di follow-up.

Una scheda per essere completa, oltre i 4 requisiti minimi, dovrebbe contenere:

☐	Data di insorgenza della reazione
☐	Data e durata della terapia con il farmaco sospetto o l'eventuale concomitante
☐	Indicazioni o motivo per il quale è stato usato il farmaco
☐	Indicazione della posologia
☐	Lotto per i farmaci biologici e vaccini
☐	Numero della dose e ora di somministrazione del vaccino
☐	Farmaci concomitanti
☐	Storia clinica, condizioni concomitanti/predisponenti
☐	De-challenge e re-challenge del trattamento
☐	Esito ADR

La **valutazione della completezza** dei dati presenti nelle schede inserite **nell'anno 2021** nella RNF – oggetto di specifico obiettivo per le aziende sanitarie e di formazione per gli operatori sanitari - è di seguito rappresentata:

- 18.800 (99%) schede riportano il campo **data di insorgenza della reazione**; tale dato risulta *non disponibile* in 167 schede (1%);
- in 14.561 (77%) schede sono riportate sia la **data di inizio** sia la **data di fine della terapia**, per almeno uno dei farmaci sospetti; 525 (3%) schede non riportano la **data di inizio della terapia** per almeno uno dei farmaci sospetti; in 4.366 (23%) schede manca, invece, la **data di fine della terapia** per almeno uno dei farmaci sospetti, mentre in 485 (3%) schede queste due informazioni sono entrambe mancanti per almeno uno dei farmaci sospetti;
- in 18.479 (97%) schede è stato compilato il campo relativo all'**indicazione per la quale il farmaco è utilizzato** per almeno uno dei farmaci sospetti;
- in 15.749 (83%) schede è stata riportata l'**indicazione della posologia** per almeno uno dei farmaci sospetti;
- il campo **lotto** risulta *disponibile* in 16.990 schede di segnalazione (90% sul totale delle segnalazioni, indipendentemente dalla presenza o meno in esse di un "farmaco biologico" sospetto);
- il campo "de-challenge" nella sezione SM/PA sospetto non è stato completato in 17.172 schede per almeno uno dei farmaci sospetti (91%);
- il campo "re-challenge" nella sezione SM/PA sospetto non è stato completato in 15.816 schede (83%) per almeno uno dei farmaci sospetti;
- solo in 900 (5%) schede di segnalazione l'**esito** è riportato come *non disponibile*.

PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA EMILIA-ROMAGNA

La farmacovigilanza (FV) attiva non si limita soltanto a una semplice attività di segnalazione, ma realizza un monitoraggio approfondito degli eventi avversi, analizzando particolari categorie di soggetti a rischio per età e/o condizione clinica, intercettando le eventuali ADR. Tale monitoraggio si esplica tramite attività programmate all'interno di specifici progetti, corredati da obiettivi, materiali e metodi, indicatori di monitoraggio, che promuovono l'ottenimento di dati più accurati e completi rispetto a quelli disponibili nell'ambito della FV spontanea, volti a migliorare la conoscenza e il controllo delle reazioni avverse riferite a specifici farmaci o popolazioni di cittadini.

In particolare, la deliberazione di Giunta regionale n. 1556/2019 ha assegnato e concesso alle Aziende Sanitarie un finanziamento, di cui all'Accordo Stato Regioni del 30/3/2017, per lo sviluppo dei progetti regionali (**tabella 2**) mentre la deliberazione di Giunta regionale n. 1027/2020 ha assegnato e concesso alle Aziende Sanitarie un finanziamento per lo sviluppo dei progetti multiregionali (**tabella 3**).

Nel corso del 2020, pertanto, sono stati avviati i progetti regionali e multiregionali di FV attiva, finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014, i quali si sono conclusi nel 2022.

Per la realizzazione delle attività di farmacovigilanza attiva, il CRFV dell'Emilia-Romagna ha svolto una funzione di coordinamento regionale, monitoraggio continuo delle attività, elaborazione di slide-kit formativi, garantendo la comunicazione tra i centri partecipanti anche per la condivisione delle criticità e della metodologia di lavoro.

I progetti mettono in rilievo la partecipazione a livello locale degli operatori sanitari e, oltre agli obiettivi specifici e peculiari di ogni singolo progetto - tra i quali un supporto all'appropriatezza prescrittiva, la rilevazione di potenziali interazioni farmacologiche, la prevenzione di ADR potenzialmente evitabili ecc. - hanno come base comune la diffusione della cultura della FV.

Per ciascun progetto i farmacisti facilitatori dedicati hanno svolto un ruolo chiave intervenendo a supporto degli operatori sanitari dei vari setting clinici interessati, sensibilizzando e affiancando tali professionisti sanitari nella segnalazione e nell'uso della piattaforma di segnalazione online.

Tabella 2. Progetti di FV-attiva a livello regionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014

Progetti di FV attiva	Obiettivi	Strutture sanitarie aderenti
Regionali		
POEM2 - Progetto multicentrico di farmacovigilanza attiva in oncoematologia	<i>Incentivare la segnalazione spontanea da parte degli operatori sanitari e dei pazienti di sospette ADR in ambito oncologico ed onco-ematologico, con particolare attenzione ai farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale.</i> <i>Formazione e sensibilizzazione all'uso della segnalazione online.</i> <i>Aggiornamento delle schede di interazione dei farmaci oncologici ed onco-ematologici.</i> <i>Realizzazione di schede di interazione per farmaci oncologici ed onco-ematologici di recente immissione in commercio.</i>	Ausl Piacenza Aosp Parma Aosp Modena Ausl Bologna Ausl Imola Aosp Bologna Aosp Ferrara IRCCS-IRST Meldola Ausl Romagna (Ravenna)
SOFARE: Forme farmaceutiche orali alterate: formazione/informazione agli operatori sanitari e valutazione di potenziali interazioni con altri farmaci e/o alimenti nella popolazione anziana/istituzionalizzata della Regione Emilia-Romagna	<i>Migliorare l'uso appropriato e sicuro di farmaci, rafforzando nei pazienti la consapevolezza delle terapie assunte; favorire l'aderenza alle terapie dando informazioni sulla corretta assunzione.</i> <i>Migliorare l'efficacia e la sicurezza delle cure anche quando si verificano situazioni nelle quali risulta impossibile utilizzare la formulazione integra delle forme farmaceutiche orali solide ed è necessario ricorrere alla loro manipolazione.</i> <i>Favorire l'applicazione della "Raccomandazione Regionale n.4" – "Raccomandazione Ministeriale n° 19</i> <i>Stimolare la segnalazione di sospette ADR (segnalazioni di qualità).</i> <i>Formare i professionisti (su Progetto, FV, Raccomandazioni sulla sicurezza, Strumenti).</i>	Ausl Piacenza Ausl Parma Ausl Reggio-Emilia Ausl Modena Ausl Bologna Ausl Imola Ausl Ferrara Ausl Romagna (Cesena)
REDEGA- Interventi strutturati di formazione e informazione finalizzati al monitoraggio del profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici utilizzati in ambito REumatologico, DErmatologico e GAstroenterologico	<i>Raccolta sistematica di ADR correlabili all'utilizzo di farmaci biologici per il trattamento di patologie reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche, puntando:</i> <i>all'aumento del numero delle segnalazioni (con inserimento anche delle segnalazioni per switch, inefficacia, interazioni...);</i> <i>al miglioramento qualitativo delle stesse (inteso come accuratezza, congruità e completezza dei dati segnalati).</i>	AUSL Reggio Emilia AOSP e AUSL Modena AOSP Bologna AOSP Ferrara AUSL Romagna (Rimini)

Tabella 3. Progetti di FV-attiva a livello multiregionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014

Progetti di FV attiva	Obiettivi	Strutture sanitarie aderenti
Multiregionali		
Farmacovigilanza in ospedale: rete ospedaliera di monitoraggio e prevenzione delle reazioni avverse per la promozione dell'uso sicuro dei farmaci - FARO	Conoscere l'epidemiologia delle ADR che coinvolgono l'ospedale. Migliorare la qualità delle segnalazioni. Monitorare le ADR correlate alle terapie innovative. Monitorare le ADR da: inappropriatezza prescrittiva/mancata aderenza alla terapia.	Coordinamento: Regione Lombardia Aziende partecipanti: AUSL Reggio Emilia AOSP Ferrara AUSL Bologna AOSP Bologna AUSL Romagna Altre Regioni partecipanti: Piemonte e Toscana
Utilizzo dei farmaci nei pazienti pediatrici ospedalizzati e loro sicurezza d'impiego - PAPEOS	Aumentare la sensibilità degli operatori sanitari che operano in ambito pediatrico sul tema della sicurezza nell'utilizzo dei farmaci. Calcolare l'incidenza delle ADR e i casi di errore terapeutico segnalati nei pazienti pediatrici ospedalizzati. Analizzare l'uso dei farmaci, gli aspetti legati alla co-somministrazione con particolare riferimento all'area neonatologica e gli ambiti di uso off-label	Coordinamento: Regione Emilia-Romagna Aziende partecipanti: AUSL Piacenza AOSP Parma AUSL Modena AOSP Ferrara AUSL Bologna AUSL Imola AUSL Romagna Altre Regioni partecipanti: Veneto e Marche
Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino- VIGIFARMACOVAX	Aumentare il coinvolgimento dei cittadini (genitori) nella vaccinazione. Costruire un rapporto di fiducia tra medico vaccinatore e genitore che percepisce l'interesse alla salute del bambino nell'ambito di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse.	Coordinamento: Regione Veneto Progetto da realizzarsi in collaborazione con Servizio di Prevenzione collettiva e Sanità pubblica regionale Aziende partecipanti: AUSL Piacenza AUSL Ferrara AUSL Bologna AUSL Romagna Altre Regioni coinvolte: Piemonte, Lombardia, Liguria, Friuli Venezia-Giulia, Toscana, Marche, Abruzzo, Molise, Campania

La farmacovigilanza nella farmacia dei servizi: il network VIGIRETE	<i>Creare una rete di farmacie territoriali (Vigirete) per aumentare e migliorare la sensibilizzazione e l'educazione della popolazione e dei farmacisti sulla possibilità e sull'importanza della segnalazione spontanea di sospette ADR. Incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni di ADR da parte dei farmacisti territoriali e cittadini</i>	Coordinamento: Regione Veneto Il progetto si svolgerà presso le farmacie convenzionate aderenti
Attività 'CORE' del progetto Valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastro-enterologica ed oncoematologica tramite la costruzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata dei dati, provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e registri clinici (VALORE)	<i>Analisi integrata, in un'unica piattaforma, dei dati provenienti da banche dati amministrative regionali con i dati contenuti in registri clinici esistenti al fine di valutare e confrontare; appropriatezza prescrittiva, effectiveness e safety a breve e lungo termine di farmaci biologici originator e biosimilari in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico in un setting di real world.</i>	Coordinamento: Regione Veneto Regioni partecipanti: Umbria, Emilia-Romagna, Toscana, Puglia, Lazio, Basilicata, Sardegna, Lombardia, Sicilia, Friuli Venezia-Giulia, PA Trentino, Campania, Veneto, Calabria, Marche, Abruzzo Finanziamento a favore dell'Azienda USL di Bologna a copertura delle spese per la realizzazione del progetto da parte della Regione e del Centro Regionale di FarmacoVigilanza

PROGETTI FV ATTIVA NAZIONALI

Il CRFV ha inoltre aderito ai seguenti Progetti di FV attiva Nazionali

Vaccine COVID-Monitor/EMA Prosegue la raccolta delle segnalazioni e la diffusione del materiale informativo	
Sicurezza dei vaccini anti Covid-19: studio di coorte e self controlled case series – in corso elaborazione dati ISS	
Sicurezza dei vaccini antinfluenzali disponibili per la stagione 2020/2021: studio osservazionale post-marketing - in corso elaborazione dati ISS	

Si rappresenta di seguito una sintesi delle attività di farmacovigilanza attiva in Emilia-Romagna svolte nell'ambito dei seguenti progetti: POEM2, SOFARE, REDEGA, PAPEOS e VIGIRETE.

Centro coordinatore: IRCCS-IRST Meldola**TITOLO PROGETTO****“POEM2 - Progetto multicentrico di farmacovigilanza attiva in oncoematologia”****Background**

Il Progetto POEM2, forte della presenza del farmacista facilitatore nell'individuare e raccogliere le segnalazioni, si prefigge di aumentare il numero delle schede di sospette reazioni avverse (ADR), diffondere la conoscenza della farmacovigilanza nonché dei suoi strumenti in ambito oncologico e onco-ematologico. In queste aree cliniche è frequente riscontrare fenomeni di sotto-segnalazione, nonostante le attività di Farmacovigilanza risultino fondamentali per monitorare la sicurezza dei numerosi farmaci nuovi – tra cui anche - innovativi - che vengono costantemente introdotti all'uso. Si pongono al centro del progetto le sospette ADR correlate a farmaci oncologici e onco-ematologici, con particolare attenzione ai principi attivi sottoposti a monitoraggio addizionale e in formulazione orale; si favorisce inoltre la formazione dei segnalatori (in particolare il personale medico) e l'utilizzo dei supporti digitali per le attività di segnalazione. Il Progetto contempla l'incremento del numero e l'aggiornamento delle Schede di interazione dei farmaci onco-ematologici in base alle evidenze scientifiche più recenti; tali Schede rappresentano uno strumento utile per prevenire e riconoscere fenomeni relativi alle interazioni farmacologiche che possano favorire l'insorgenza di ADR anche gravi. In modo innovativo rispetto a quanto effettuato durante la conduzione dello studio POEM, l'attuale progetto si propone inoltre di introdurre lo studio delle segnalazioni di ADR per valutarne la completezza dei dati raccolti al fine di rendere applicabili specifici algoritmi di valutazione della probabilità che gli eventi avversi in esame possano essere associati a un'interazione tra farmaci. Il progetto intende valorizzare le esperienze fin qui maturate ed estenderle in modo trasversale, coinvolgendo i professionisti dei servizi ospedalieri e territoriali, i pazienti e/o i loro care-giver.

Obiettivi primari

1. Consolidamento degli obiettivi Progetto POEM

- Incentivare la segnalazione spontanea da parte degli operatori sanitari e dei pazienti di sospette ADR in ambito oncologico e onco-ematologico, con particolare attenzione ai farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale
- Formazione e sensibilizzazione all'uso della segnalazione online
- Aggiornamento delle Schede di interazione dei farmaci oncologici e onco-ematologici
- Realizzazione di Schede di interazione per farmaci oncologici e onco-ematologici di recente immissione in commercio

2. Studio delle ADR raccolte

- Valutazione dell'aspetto qualitativo delle schede in termini di completezza e congruità dei dati contenuti nelle segnalazioni rilevate
- Applicazione di un algoritmo (es. DIPS – Drug Interactions Probability Scale) alle segnalazioni raccolte che determini se l'ADR segnalata può essere correlata (e con quale forza causale) a una interazione tra farmaco sospetto e farmaci/alimenti concomitanti

3. Empowerment del paziente

- Coinvolgimento e formazione del paziente nella rilevazione delle tossicità correlate a farmaci oncologici e onco-ematologici anche i fini di una valutazione dell'aderenza al trattamento per i farmaci orali.

Obiettivi secondari

4. Diffusione dei contenuti del progetto alle farmacie territoriali aperte al pubblico e ai medici di medicina generale e loro sensibilizzazione alla segnalazione
5. Raccolta dei dati del progetto ed eventuale pubblicazione

Materiali e metodi

Il centro coordinatore, in accordo e con il contributo operativo del CRFV RER, ha guidato il progetto secondo un metodo di coordinamento strutturato come di seguito:

- convocazione e svolgimento di riunioni periodiche (svolte inizialmente in presenza presso la sede regionale del CRFV e in seguito solo in modalità online, in conseguenza dell'inizio della pandemia Covid-19) che coinvolgono il referente scientifico del progetto, il CRFV e il personale di ogni centro partecipante, in particolare il farmacista facilitatore e il responsabile aziendale di FV. Per ogni incontro è stato redatto opportuno verbale (slide revisionate dopo ogni incontro) reso disponibile a tutti i partecipanti. Gli incontri sono stati orientati a monitorare in maniera puntuale l'andamento del progetto, coinvolgere i partecipanti nella definizione delle loro attività, raccogliere e discutere le criticità operative riportate da ogni centro e mettere in atto le eventuali azioni di miglioramento;
- tutto il personale afferente al progetto ha fornito un proprio indirizzo e-mail allo scopo di creare una mailing list condivisa che ha consentito al CRFV, al centro coordinatore e ai centri partecipanti lo scambio dinamico di informazioni e documenti, anche al di fuori delle riunioni collegiali programmate;
- stesura di un protocollo operativo condiviso con i centri partecipanti in cui sono state riportate le modalità di svolgimento delle attività del progetto.

Il farmacista facilitatore rappresenta l'attore chiave per la conduzione del progetto: svolge attività di formazione sulla FV e sui suoi sistemi tramite riunioni, colloquio diretto o utilizzo dello strumento slide-kit predisposto a questo scopo dal CRFV; contribuisce alla formazione del segnalatore all'utilizzo di Vigifarmaco, utilizzando l'apposita guida redatta in seno al progetto; condivide con i clinici la lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale e utilizza come strumento di lavoro la check-list predisposta dal CRFV per migliorare la completezza delle ADR raccolte; contribuisce alla raccolta dei dati necessari per l'aggiornamento delle schede di interazione e applica l'algoritmo DIPS.

Risultati

Gli indicatori e i relativi risultati ottenuti dal progetto POEM2 sono riportati nella tabella seguente.

Numero di segnalazioni raccolte		1.330
<i>Indicatore 1</i>	% di ADR Gravi	42%
<i>Indicatore 2</i>	% di segnalazioni raccolte che riportano come farmaco sospetto un principio attivo sottoposto a monitoraggio aggiuntionale	29%
<i>Indicatore 3</i>	% di segnalazioni raccolte relative a principi attivi di ambito oncologico ed oncoematologico	96%
<i>Indicatore 4</i>	% di segnalazioni raccolte tramite supporto informatizzato	93%
<i>Indicatore 5</i>	Numero di schede di interazione aggiornate e numero di nuove schede redatte	Totale: 100 schede Nuove schede redatte: 18 Schede aggiornate: 82
<i>Indicatore 6</i>	% di segnalazioni ottenute dai diversi ambiti (clinico, farmacista, paziente, altri operatori)	Clinico= 56% Altro operatore = 43%
<i>Indicatore 7</i>	% di segnalazioni sottoposte ad analisi tramite algoritmo (es DIPS) (Num: ADR analizzate con punteggio DIPS e con indicazione POEM2; Den: tutte le ADR con almeno un farmaco concomitante o un secondo farmaco sospetto con indicazione POEM2)	14% (% calcolata sul totale ADR relative ad almeno 2 farmaci)
<i>Indicatore 8</i>	Verifica e misura della completezza delle segnalazioni inserite tramite applicazione dell'indicatore che verrà elaborato durante il progetto	Parte A: 80% Parte B: 71%
<i>Indicatore 9</i>	Numero di schede informative compilate da parte del paziente/farmacista facilitatore e n° di ADR conseguenti	4/4 (Vedi di seguito)

Al termine del progetto le segnalazioni raccolte sono 1.330. Si considera soddisfacente il numero di ADR raccolte considerando le difficoltà nella conduzione del progetto rappresentate dalla pandemia COVID-19, che hanno caratterizzato il biennio di attività del progetto. La percentuale di ADR gravi (42%) è superiore a quella individuata dal gold standard internazionale (30%) che definisce l'efficienza dei sistemi di FV.

Assumono particolare rilevanza al fine del raggiungimento degli obiettivi primari del progetto POEM2 le segnalazioni che hanno come farmaco sospetto un principio attivo sottoposto a monitoraggio aggiuntionale. Le schede di questo tipo raccolte durante il progetto POEM2 sono state 385 e rappresentano il 29% sul totale di tutte le segnalazioni raccolte.

Il progetto raccoglie tutte le ADR correlabili al paziente oncologico e onco-ematologico, ma ha come obiettivo quello di focalizzare la propria attenzione sui principi attivi che più caratterizzano questo ambito di terapia, in particolare i principi attivi caratterizzati da ATC L01 e L02. Sono state raccolte 1.288 segnalazioni che presentano un principio attivo della classe L01 o L02 come farmaco sospetto e che rappresentano il 97% del totale. Questo dato ha reso fedelmente conto della specificità del progetto verso l'ambito clinico di riferimento.

L'utilizzo della piattaforma online per la segnalazione di ADR Vigifarmaco è stato fortemente incentivato nell'ambito del progetto POEM2. Essa, infatti, rappresenta un mezzo immediato e semplice per l'utilizzo da parte dei segnalatori, contribuisce alla completezza dei dati riportati nella scheda di segnalazione (non consente l'invio di segnalazioni sprovviste delle informazioni minime per l'inserimento in RNF) e facilita il percorso di validazione e gestione delle ADR da parte del RAFV. Le segnalazioni raccolte durante lo svolgimento del progetto POEM2 tramite supporto Vigifarmaco sono state 1.234 e rappresentano il 93% del totale. Il dato rende conto del pieno raggiungimento dell'obiettivo.

Le schede di interazione sono uno degli output principali del progetto e per questo rappresentano uno degli obiettivi primari che prevede sia l'aggiornamento delle schede elaborate nel corso del progetto precedente, sia la realizzazione di nuove schede di interazione per i principali farmaci oncologici e oncoematologici di più recente immissione in commercio.

Nel corso del Progetto è stato revisionato l'elenco dei nuovi principi attivi per cui produrre nuove schede di interazione e ripreso l'elenco delle schede da aggiornare. Le schede di cui si è occupato il progetto sono in totale 100 (sono state create ex novo n. 18 schede di interazione (riportate in rosso nella tabella) e aggiornate 82 schede).

Principi attivi oggetto delle schede di interazione POEM2

SCHEDE DI INTERAZIONE PROGETTO POEM2				
1. ABEMACICLIB	21. CAPECITABINA	41. EXEMESTAN	61. METHOTREXATE	81. RAMUCIRUMAB
2. ABIRATERONE ACETATO	22. CAPLACIZUMAB	42. FLUOROURACILE	62. NELARABINA	82. REGORAFENIB
3. AFATINIB	23. CARBOPLATINO	43. FOSTAMATINIB	63. NILOTINIB	83. RIBOCICLIB
4. AFLUBERCEPT	24. CARFILZOMIB	44. GEFITINIB	64. NINTEDANIB	84. RITUXIMAB
5. ALECTINIB	25. CERITINIB	45. GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	65. NIRAPARIB	85. RUCAPARIB
6. ANAGRELIDE	26. CISPLATINO	46. GILTERITINIB	66. NIVOLUMAB	86. RUXOLITINIB
7. ANASTROZOLO	27. COBIMETINIB	47. IBRUTINIB	67. OBINUTUZUMAB	87. SORAFENIB
8. ASPARAGINASI	28. CRIZOTINIB	48. IDELALISIB	68. OLAPARIB	88. SUNITINIB
9. ATEZOLIZUMAB	29. DABRAFENIB	49. IFOSFAMIDE	69. OSIMERTINIB	89. TALIDOMIDE
10. AVELUMAB	30. DARATUMUMAB	50. IMATINIB	70. OXALIPLATINO	90. TAMOSSIFENE
11. AXICARTAGENE CILOLEUCEL	31. DASATINIB	51. INOTUZUMAB OZOGAMICIN	71. PACLITAXEL (Taxolo)	91. TEGAFUR GIMERACIL OTERACIL
12. AXITINIB	32. DECITABINA	52. IPILIMUMAB	72. PALBOCICLIB	92. TEMOZOLOMIDE
13. BELANTAMAB MAFODOTIN	33. DOCETAXEL	53. ISATUXIMAB	73. PAZOPANIB	93. TISAGENLECLEUCEL
14. BEVACIZUMAB	34. DURVALUMAB	54. IXAZOMIB	74. PEMBROLIZUMAB	94. TRAMETINIB
15. BINIMETINIB	35. ELIOTUZUMAB	55. LAPATINIB	75. PEMETREXED	95. TRASTUZUMAB
16. BLINATUMOMAB	36. ENCORAFENIB	56. LENALIDOMIDE	76. PERTUZUMAB	96. TRASTUZUMAB EMTANSINE
17. BOSUTINIB	37. ENZALUTAMIDE	57. LENVATINIB	77. PIXANTRONE	97. TRIFLURIDINA TIPIRACIL
18. BRENTUXIMAB VEDOTIN	38. ERLOTINIB	58. LETROZOLO	78. POLATUZUMAB VEDOTIN	98. VANDETANIB
19. BRIGATINIB	39. ESTRAMUSTINA	59. LORLATINIB	79. POMALIDOMIDE	99. VENETOCLAX
20. CABOZANTINIB	40. EVEROLIMUS	60. MELFALAN	80. PONATINIB	100. VISMODEGIB

Durante gli incontri condivisi tra centro coordinatore, CRFV e centri partecipanti, sono state definite le principali fonti informative da cui raccogliere le informazioni per la redazione-aggiornamento delle schede, in particolare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e banche dati scientifiche sulle interazioni farmacologiche o pubblicazioni scientifiche dedicate.

All'avvio del progetto si è concordato di standardizzare le modalità di raccolta delle informazioni al fine di agevolare eventuali prossimi aggiornamenti delle schede; è stata quindi elaborata una tabella Excel per la raccolta strutturata delle informazioni da parte dei farmacisti facilitatori. È stato inoltre definito il metodo tramite cui valutare ed elaborare le informazioni raccolte per stabilire quali informazioni fare confluire nella scheda di interazione finale da pubblicare, avendo cura in particolare: - di escludere gli interagenti riportati in banca dati/letteratura, ma non in commercio in Italia; - di riportare la fonte delle informazioni raccolte (RCP o letteratura); - di definire i criteri per stabilire il grado di rischio dell'interazione quando le informazioni nelle banche dati sono discordanti; - di raggruppare gli interagenti in classi in modo da rendere la scheda meno complessa nella sua lettura.

Al fine di rendere evidente il lavoro svolto si è condiviso di dare una nuova veste grafica alle schede. Detto format, elaborato dal Centro Coordinatore con il supporto del Servizio URP IRST e condiviso con il CRFV RER, riporta le seguenti informazioni: - data di redazione e data di aggiornamento della scheda di interazione; - principio attivo; - nome commerciale; - indicazione relativa al monitoraggio addizionale; - elenco degli interagenti in ordine alfabetico; - fonte da cui è stata evinta l'interazione (Letteratura o RCP); - grado di rischio (con simboli); - simboli che identificano se l'interagente è un fitoterapico o un alimento; sezioni descrittive degli interagenti divise per grado di rischio, che riportano la descrizione dell'interazione; quando l'interagente è una classe di composti, nel campo "Esempi" sono elencati i più rappresentativi della classe. Tutte le schede sono state raccolte in un unico documento diffuso con nota regionale presso tutte le Aziende Sanitarie della regione, anche a quelle non partecipanti al Progetto, ritenendolo utile strumento per la quotidiana pratica clinica.

Si è ritenuto importante rilevare quali figure professionali abbiano contribuito alla segnalazione. Le segnalazioni compilate da clinici sono state 748 (56%), mentre 578 (43%) sono state compilate da altri operatori sanitari. La percentuale di ADR ottenute da clinici è superiore a quanto previsto dal Gold Standard internazionale; le segnalazioni da parte di pazienti e care-giver all'interno del progetto sono state 4,

indicativo delle difficoltà riscontrate a causa della pandemia da COVID-19 nel coinvolgimento diretto e in presenza del paziente.

Il progetto prevede l'applicazione di un algoritmo (es. DIPS – Drug Interactions Probability Scale) alle segnalazioni raccolte che determini se l'ADR segnalata può essere correlata (e con quale forza causale) a una interazione tra farmaco sospetto e farmaci/alimenti concomitanti. Le attività relative all'applicazione dell'algoritmo DIPS sono state avviate solo a partire dal secondo anno di progetto (2021). Si tratta di un'attività finora mai svolta nei progetti di FV attiva POEM e più in generale a livello regionale; pertanto, è stato necessario definire un metodo di lavoro che potesse agevolare e rendere oggettivabile questa attività, concordando i seguenti elementi:

- l'algoritmo può essere applicato quando si sospetta che una ADR sia stata determinata da un'interazione tra principi attivi; quindi, quando sono presenti nella scheda di segnalazione almeno due principi attivi (o due farmaci sospetti, o un farmaco sospetto più almeno uno concomitante);
- per applicare l'algoritmo è necessario definire la coppia farmaco-interagente di riferimento e metterla in relazione a un sintomo riportato nella segnalazione; per individuare le segnalazioni su cui applicare l'algoritmo DIPS tra quelle contenenti almeno 2 farmaci e per definire le coppie farmaco-interagente di riferimento è possibile fare un'analisi delle interazioni tra i principi attivi riportati nella ADR utilizzando le banche dati dedicate e/o le schede di interazione redatte, oppure sospettare un'interazione (anche se non riportata nelle banche dati in uso) sulla base delle informazioni riportate nella scheda; si è ritenuto inoltre di dare priorità nella selezione delle segnalazioni con farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale e ADR gravi;
- i dati riportati nelle schede di ADR, utili per l'applicazione dell'algoritmo, possono essere visualizzati in modo completo solo dal Centro partecipante che raccoglie la scheda di segnalazione; pertanto, il Centro Coordinatore del Progetto POEM2 ha elaborato un file Excel che guida il farmacista facilitatore nella raccolta dei dati e delle fonti utilizzate per rispondere alle domande dell'algoritmo; - è stato scelto di utilizzare come denominatore per il calcolo dell'indicatore, le ADR che oltre a un farmaco sospetto contengono almeno un farmaco concomitante.

L'attività di calcolo dell'algoritmo DIPS, abbastanza dispendiosa in termini temporali, richiede per il suo svolgimento la consultazione di varie fonti, tra le quali: - il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci individuati per l'approfondimento in termini di farmacodinamica e farmacocinetica; - banche dati di interazione dei farmaci; - banche dati e motori di ricerca di letteratura scientifica. Sul totale delle segnalazioni di sospette ADR aventi 2 o più farmaci, pari a 754 schede (denominatore), è stato applicato l'algoritmo DIPS (ottenendo un punteggio e una valutazione) in 104 schede, pari al 14%.

La valutazione dell'aspetto qualitativo delle schede in termini di completezza e congruità dei dati contenuti nelle segnalazioni rilevate è uno degli obiettivi principali del Progetto. Peraltro, detto indicatore rappresenta uno strumento utile al CRFV per promuovere in via generale l'attenzione alla qualità delle schede di segnalazione ai fini della valutazione del causality assessment e dell'analisi dei segnali. Si è stabilito di concentrare l'attenzione sulla compilazione di quei campi della segnalazione che, seppur non obbligatori, forniscono un supporto concreto per lo studio e l'approfondimento delle ADR raccolte.

Il CRFV ha creato e distribuito una check list di lavoro relativa alla qualità delle segnalazioni di ADR, che dettaglia le informazioni che definiscono (oltre ai 4 requisiti minimi) la completezza, la consistenza, la precisione e l'accuratezza di una segnalazione. La check list è stata diffusa a tutto il personale coinvolto nel progetto ed è diventata uno strumento di lavoro concreto sulla base del quale cercare di reperire le informazioni necessarie a completare le ADR raccolte.

L'indicatore numero 8 rappresenta uno strumento per misurare l'attività che CRFV e i centri svolgono in termini di qualità e di completezza delle informazioni riportate nelle schede di segnalazione; quindi, contribuisce a ottimizzare il lavoro svolto e a supportare l'efficienza del sistema di FV regionale. La parte A

dell'indicatore (che misura il numero di schede complete) e la parte B (il numero di schede per cui il CRFV RER ha ricevuto ulteriori informazioni a completamento di eventuali dati mancanti) hanno riscontrato valori pari rispettivamente a 80% e 71%, percentuali quindi molto elevate e soddisfacenti.

Il progetto ha previsto il coinvolgimento attivo e consapevole del paziente rispetto alla rilevazione delle tossicità correlate a farmaci oncologici e onco-ematologici anche ai fini di una valutazione dell'aderenza al trattamento per i farmaci orali. Il gruppo di lavoro del progetto POEM2 si è prefissato di elaborare una scheda dedicata per il paziente (come sorta di intervista) da utilizzare come strumento di coinvolgimento ed empowerment del paziente e/o del care-giver relativamente alle eventuali tossicità esperite e alla raccolta di informazioni sulle terapie concomitanti, al fine di valutare eventuali interazioni nonché l'aderenza alla terapia. Le schede, e le relative segnalazioni, compilate e tracciate nel presente progetto sono state 4; tale valore è indicativo e correlato alle difficoltà riscontrate a causa della pandemia da COVID-19 nel coinvolgimento diretto e in presenza del paziente; infatti, a causa dell'emergenza sanitaria è stato difficoltoso svolgere tale ambito di attività.

Conclusioni

Il progetto nel suo complesso ha raggiunto i propri obiettivi nonostante le difficoltà imposte dal quadro pandemico che ha caratterizzato tutto il biennio durante il quale si sono svolte le attività; ha inoltre permesso di creare un sistema di coordinamento tra professionisti e la diffusione della cultura e degli strumenti propri della farmacovigilanza. I risultati ottenuti nel corso del POEM2 saranno ulteriormente perpetrati e consolidati nel corso del progetto POEM3 di prossimo avvio.

Centro coordinatore: AUSL PIACENZA**TITOLO PROGETTO**

FORME FARMACEUTICHE ORALI ALTERATE: FORMAZIONE/ INFORMAZIONE AGLI OPERATORI SANITARI E VALUTAZIONE DI POTENZIALI INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI E/O ALIMENTI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA/ISTITUZIONALIZZATA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA (acronimo: SOFARE)

Introduzione

Il progetto SOFARE si propone di valutare e sostenere la corretta manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide nei pazienti anziani politrattati con più di 5 farmaci aventi età > a 65 anni. Contempla due bracci, uno nel percorso di distribuzione diretta (DD) dei farmaci e uno presso le Case Residenza Anziani (CRA). Il progetto altresì intende sensibilizzare alla segnalazione di sospette ADR.

Materiali e Metodi

Il progetto si è realizzato nell'ambito dei fondi FV AIFA 12-14. Il progetto si è sviluppato su due bracci: pazienti afferenti alla distribuzione diretta (300 pazienti per Azienda sanitaria) arruolati attraverso la compilazione di un questionario; pazienti residenti nelle CRA attraverso analisi delle cartelle cliniche.

I criteri di arruolamento dei pazienti sono stati: età superiore ai 65anni e in politrattamento con più di 5 farmaci; oltre a questi, nei pazienti istituzionalizzati, sono stati considerati portatori di PEG, disfagici o GRACER.

Le Aziende sanitarie partecipanti e il CRFV hanno elaborato il Prontuario delle forme farmaceutiche orali solide alterabili in cui è declinata la possibilità di manipolazione e l'eventuale forma farmaceutica alternativa.

La creazione di un evento formativo/informativo per gli operatori sanitari delle CRA ha permesso la diffusione di informazioni relative al progetto, al prontuario delle forme farmaceutiche orali alterabili e alle nozioni in materia di farmacovigilanza per la corretta compilazione di una scheda di sospetta reazione avversa di qualità.

Al fine di valutare il grado di adesione all'evento e la consapevolezza relativa alla tematica della manipolazione delle forme farmaceutiche nella CRA, è stato realizzato un evento formativo e somministrato un questionario.

I dati del progetto sono stati elaborati tramite excel e apposito applicativo.

Obiettivi primari

- Realizzare incontri di formazione/informazione mirati alla presentazione e alla definizione dello stato di avanzamento del progetto;
- Stimolare la segnalazione di sospette ADR;
- Migliorare l'uso appropriato e sicuro di farmaci, rafforzando nei pazienti la consapevolezza delle terapie assunte e favorire l'aderenza alle terapie dando informazioni sulla corretta assunzione.

Obiettivi secondari

- Aumentare la comunicazione tra gli infermieri, i farmacisti e i medici delle diverse discipline nella gestione complessiva del farmaco, implementando un processo di collaborazione professionale fra tutti gli operatori sanitari delle strutture territoriali coinvolte;
- Rivalutazione della terapia da parte del medico in caso di scarsa aderenza o alto rischio di interazioni e conseguente sviluppo di reazioni avverse.

Indicatori per la valutazione dell'esito

Si riportano di seguito gli indicatori del progetto SOFARE, i cui criteri di calcolo sono stati concordati in sede di realizzazione del progetto con il Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna e i Centri partecipanti:

- N° ADR marcate SOFARE totali e % delle segnalazioni ADR rilevate nell'ambito del progetto.
- N° ADR prima e dopo gli specifici eventi informativi/formativi.
- Valutazione dell'aspetto qualitativo delle schede in termini di completezza e congruità dei dati contenuti nelle segnalazioni rilevate.
- Partecipazione alle attività (numero di partecipanti sul totale degli operatori reclutabili).
- Numero di questionari (a operatori sanitari nel braccio CRA del progetto) distribuiti in occasione degli eventi formativi, con gli esiti delle verifiche sulla formazione effettuata.
- Numero di prescrizioni di terapie farmacologiche nelle strutture residenziali/U.O. analizzate.
- Numero dei questionari raccolti (dal cittadino nel braccio DD del progetto).
- Numero di ADR / N. questionari compilati.

Risultati

Sono state raccolte 210 ADR delle quali 135 con esito inserito, 103 schede con de-rechallenge e 38 con follow-up disponibile.

La % delle segnalazioni ADR relative al progetto SOFARE sul totale delle segnalazioni delle Aziende partecipanti è stata in media pari all'1,2%

Il numero ADR prima e dopo gli specifici eventi informativi/formativi, per mese, a livello regionale:

	N ADR prima dell'evento formativo (primi 24 mesi)	N ADR dopo l'evento formativo (ultimi 2 mesi)
N ADR	189	21
N ADR/mese	8	11

La valutazione dell'aspetto qualitativo delle schede in termini di completezza e congruità dei dati contenuti nelle segnalazioni rilevate è stato uno degli obiettivi rilevanti del progetto.

A tal fine, particolare attenzione è stata rivolta sulla compilazione di quei campi che seppur non obbligatori, forniscono elementi utili per un'adeguata valutazione delle ADR raccolte.

Nella stesura del Progetto SOFARE un gruppo di lavoro (CRFV e centro coordinatore) ha definito i criteri per il calcolo di questo indicatore.

L'indicatore è stato declinato in tre: il dato relativo alla completezza delle schede raccolte è pari al 67% per N° schede con esito inserito, al 33% per N° schede con de-rechallenge inserito, al 19 % per il N° schede con follow-up inserito.

L'indicatore rappresenta uno strumento per misurare l'attività che il CRFV e i centri svolgono in termini di qualità e di completezza delle informazioni riportate nelle schede di segnalazione; quindi, contribuisce a ottimizzare il lavoro svolto e a supportare l'efficienza del sistema di FV.

Nel braccio CRA sono state analizzate le terapie di 400 pazienti e realizzata la formazione a 189 professionisti sanitari.

In media i pazienti erano in terapia con 7,3 differenti farmaci (range tra 4 e 20 farmaci). Di questi, il 68 % è stato manipolato (93% dei casi) tramite triturazione della forma farmaceutica orale.

Il farmacista facilitatore ha raccolto informazioni relative ai farmaci/principi attivi prescritti, al tipo di alterazione effettuata sui farmaci e alle informazioni anagrafiche dei pazienti, alimentando l'apposito software FEVER predisposto per la condizione del progetto al fine di permettere l'elaborazione dei dati specifici.

La maggior parte dei pazienti arruolati è risultata essere compresa in una fascia d'età tra 85 e 94 anni:

	N. pazienti per fascia di età				
ASL	65-74	75-84	85-94	95-104	Totale complessivo
Totale complessivo	52	116	188	44	400

Dall'analisi relativa al numero di farmaci assunti è risultata una media di 7,34 farmaci per paziente, con range compreso tra 10 e 20 farmaci.

Il n. farmaci manipolati rispetto al n. dei farmaci assunti è stato in media pari a 68% (range compreso tra 52,7 e 93,3%).

I dati relativi al tipo di alterazione applicata hanno rilevato: divisione nel 4.91% dei casi, triturazione nel 93.59% dei casi e apertura di capsule nel 5.69% dei casi.

Tenuto conto della situazione pandemica durante la quale si è svolto il progetto, non è stato possibile organizzare eventi formativi in presenza. Pertanto, gli operatori sanitari sono stati informati/formati sul progetto, sulla possibilità di manipolare le forme farmaceutiche solide orali - come problematica dell'assistenza terapeutica al paziente in quanto una non corretta e sicura manipolazione delle forme farmaceutiche può essere la causa anche dello sviluppo di eventuali reazioni avverse, nonché su nozioni di farmacovigilanza.

Al fine di valutare il numero dei partecipanti alla informazione/formazione, si è ritenuto di considerare il numero dei questionari compilati, ancorché detto numero possa essere presumibilmente considerato inferiore all'effettivo numero dei partecipanti.

I questionari distribuiti in occasione degli eventi formativi, con gli esiti delle verifiche sulla formazione effettuata, sono stati compilati da 189 operatori sanitari, per la maggior parte personale infermieristico. A livello regionale, il 70% dei partecipanti afferisce al ruolo di collaboratore infermieristico, il 23% al ruolo caposala/coordinatore infermieristico e il 7% a medico:

Ruolo	collaboratore infermieristico	caposala/coordinatore infermieristico	medico
N professionisti sanitari	132	43	14
% sul totale	70%	23%	7%

Dall'analisi dei questionari è emerso che la forma farmaceutica maggiormente manipolata attraverso triturazione risulta essere la compressa; la triturazione si è resa necessaria nella maggior parte delle volte per difficoltà di deglutizione del paziente.

Di seguito l'esito alle ulteriori rilevazioni eseguite tramite il questionario:

DOMANDE	Risposta positiva	% sul totale
Prima di utilizzare lo slide kit formativo SOFARE, era a conoscenza di possibili limiti alla manipolazione di una forma farmaceutica orale solida	164	87%
Prima di utilizzare lo slide kit formativo SOFARE, era a conoscenza della Raccomandazione regionale n. 4 o della Raccomandazione ministeriale n. 19, entrambe in tema di alterazione/manipolazione?	138	73%
Prima di utilizzare lo slide kit formativo SOFARE e il Prontuario regionale delle forme farmaceutiche alterabili, riteneva utile la disponibilità di informazioni sulla possibilità o meno di alterare FF orali?	168	89%
Prima di utilizzare lo slide kit formativo SOFARE, le è mai capitato di effettuare una segnalazione di farmacovigilanza?	26	14%
Ritiene utile ai fini professionali l'informazione/formazione sull'alterazione delle forme farmaceutiche orali solide, ricevuta attraverso lo slide kit e il Prontuario regionale delle forme farmaceutiche?	187	99%
Ritiene utile ai fini professionali l'informazione/formazione ricevuta attraverso lo slide kit sulla farmacovigilanza?	189	100%

Il numero di prescrizioni farmacologiche analizzate è stato 400, 50 da ciascuna Azienda sanitaria. I pazienti arruolati sono stati 100 maschi e 300 femmine.

Nel braccio DD sono stati raccolti n. 2.381 questionari somministrati a pazienti afferenti alla distribuzione diretta; dai colloqui realizzati sono emerse 147 segnalazioni di sospetta reazione avversa (6,1% dei casi). In relazione a dette segnalazioni, sono stati coinvolti i clinici prescrittori al fine di rivalutare la terapia prescritta, tenendo conto anche di eventuali alterazioni che il paziente effettuava sulla forma farmaceutica in autonomia e senza un previo consulto con i clinici.

Nella fase di rivalutazione della terapia farmacologica da parte dei clinici, il prontuario delle forme farmaceutiche alterabili, ha assunto un ruolo di rilievo sia dal punto di vista tecnico di allestimento che tenga conto delle condizioni cliniche del paziente (es. difficoltà nell'assunzione), sia dal punto di vista della sicurezza volto a limitare lo svilupparsi di eventuali effetti collaterali conseguenti all'alterazione non consona della forma farmaceutica.

La distribuzione dei questionari, da parte del farmacista facilitatore, ha permesso l'instaurarsi di un rapporto più stretto e diretto con il paziente, che ha contribuito a favorire una maggiore consapevolezza rispetto alle terapie assunte e alle conseguenze che possono derivare da una mancata o non sufficiente aderenza terapeutica, in relazione a diversi fattori quali ad esempio: cambio di orario di assunzione, differenti modalità di assunzione e alterazioni delle forme farmaceutiche originarie.

Conclusioni

Il progetto ha contribuito ad approfondire gli aspetti clinico/gestionali che hanno portato alla manipolazione delle forme farmaceutiche orali, con l'obiettivo di rilevare e risolvere eventuali criticità che ne possano derivare, promuovendo a tal fine, un uso più sicuro e appropriato dei farmaci mediante l'ausilio e la diffusione del prontuario delle forme farmaceutiche orali alterabili e della cultura della Farmacovigilanza. Il progetto altresì ha aumentato la sensibilità dei professionisti sanitari al tema della sicurezza delle cure e della farmacovigilanza.

Centro coordinatore: AUSL MODENA**TITOLO PROGETTO**

“Interventi strutturati di formazione e informazione finalizzati al monitoraggio del profilo rischio beneficio dei farmaci biologici utilizzati in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico (acronimo: REDEGA)”

Background e obiettivi

I farmaci biologici rappresentano il 20% dei farmaci in commercio, il 50% di quelli in fase di sviluppo e stanno assumendo un ruolo sempre più importante per la terapia di molte patologie. In particolare, trovano largo impiego per il trattamento di varie malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) come psoriasi, artrite reumatoide, artrite psoriasica, connettiviti, vasculiti, morbo di Crohn, colite ulcerosa, etc. Queste patologie hanno in comune un'attivazione eccessiva e prolungata nel tempo delle cellule immunitarie e dei mediatori dell'infiammazione quali i linfociti T e B, i mediatori citochinici come l'interleuchina-6 (IL-6), l'interleuchina-1 (IL-1), il fattore alfa di necrosi tumorale (TNF-alfa) e l'interferone gamma (IFN-γ). Ne consegue il mantenimento di uno stato infiammatorio cronico, che promuove un graduale rimodellamento patologico e una progressiva distruzione dei tessuti coinvolti.

I farmaci biologici agiscono mediante soppressione del sistema immunitario e riduzione del processo infiammatorio attraverso diverse vie: neutralizzazione dell'attività del TNF-alfa e inibizione di specifiche interleuchine e dell'attività linfocitaria. La scoperta e l'introduzione nella pratica clinica di questi farmaci negli ultimi decenni ha apportato enormi miglioramenti nella gestione delle patologie infiammatorie immuno-mediate e della sintomatologia correlata. Tuttavia la stessa azione mirata verso agenti che hanno un ruolo chiave della normale omeostasi immunitaria e sono coinvolti in una serie di normali risposte fisiologiche giustifica come l'attività terapeutica di questi farmaci sia correlata alla possibile comparsa di reazioni avverse come ipersensibilità, formazione di anticorpi antifarmaco, reazioni di immunodeficienza e immunosoppressione, reattività crociata e disturbi allergici, che portano in alcuni casi alla sospensione del trattamento.

L'importanza conquistata in ambito clinico e il loro sempre più ampio utilizzo, rendono necessario considerare il sempre più rilevante impatto economico che questi farmaci rappresentano per la spesa sanitaria. Ne consegue la necessità di monitorare il loro impiego al fine dell'ottimizzazione delle risorse economiche disponibili, tenendo fortemente in considerazione che oggi alcuni di questi farmaci (infiximab, etanercept, adalimumab e rituximab) sono oramai disponibili in commercio come farmaci biosimilari, avendo perso la copertura brevettuale. La disponibilità di biosimilari efficaci offre un potenziale vantaggio economico in quanto garantisce uguale possibilità di cura ad un costo minore rispetto al farmaco originator e contribuisce alla sostenibilità finanziaria del Sistema Sanitario, regolando l'accesso dei pazienti alle nuove opzioni terapeutiche derivate dal progresso scientifico.

Obiettivi e scopi del progetto

Il progetto REDEGA è nato come un progetto regionale di farmacovigilanza attiva multicentrico, biennale, finanziato con fondi AIFA dedicati alla Farmacovigilanza, ideato per promuovere l'uso sicuro dei farmaci biotecnologici impiegati in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico, coinvolgendo maggiormente nella segnalazione di eventuali ADR tanto i clinici quanto i pazienti.

Obiettivo principale è stata la diffusione della cultura della farmacovigilanza e il miglioramento della conoscenza del profilo rischio-beneficio dei farmaci biotecnologici attraverso la promozione della raccolta di ADR con particolare riferimento alla qualità e completezza delle segnalazioni.

Durante il progetto hanno assunto un'importanza fondamentale l'interazione attiva e la sensibilizzazione degli operatori sanitari, in particolare dei clinici, circa le attività di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da farmaco, comprese quelle riconducibili a eventuali interazioni con farmaci concomitanti, a inefficacia e conseguenti switch (cambio di terapia con farmaco avente pari meccanismo d'azione) o swap (variazione di terapia con farmaco avente altro target e quindi altro meccanismo d'azione) terapeutici.

L'obiettivo secondario del progetto ha previsto la redazione di specifico materiale informativo per il paziente inerente le corrette modalità di utilizzo del farmaco e le più frequenti reazioni avverse possibili, nell'ottica di un miglioramento della sicurezza d'uso, della compliance e dell'aderenza alla terapia e di una riduzione dei possibili errori terapeutici. Trattandosi di terapie domiciliari, infatti, l'auto-somministrazione da parte del paziente richiede una buona consapevolezza nella gestione del farmaco e contemporaneamente una sensibilizzazione alla FV, come strumento utile per la rilevazione di potenziali reazioni avverse. Il progetto prevede che il materiale realizzato venga illustrato e reso disponibile al paziente in occasione delle visite ambulatoriali effettuate dai clinici e anche dai farmacisti dei Punti di Distribuzione Diretta al momento dell'erogazione della terapia prescritta dal clinico.

È stata predisposta infine la raccolta dei dati fondamentali per il monitoraggio delle prescrizioni e la verifica dell'inserimento nella pratica clinica dei farmaci biosimilari per tutte le specialità medicinali che sono andate incontro a scadenza brevettuale, come indicato anche da obiettivo regionale.

Materiali e metodi

Il progetto REDEGA ha visto il coinvolgimento di Clinici prescrittori dei farmaci biotecnologici in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico, insieme ai quali sono stati stabiliti percorsi strutturati alla promozione della raccolta sistematica di segnalazioni di ADR, potenzialmente correlabili ai farmaci oggetto dello studio.

Nell'ambito del progetto è stato istituito un gruppo multidisciplinare costituito da 1 clinico referente per branca e per centro partecipante (nello specifico 2 reumatologi dell'AOU di Bologna e AUSL di Reggio Emilia, 1 gastroenterologo dell'AUSL Romagna, 2 dermatologi dell'AOU di Modena e AOU di Ferrara), i farmacisti del centro coordinatore AOU e AUSL Modena, del CRFV e della segreteria della Commissione Regionale del farmaco (CRF).

I principi attivi, inclusi nel prontuario terapeutico regionale, su cui si è focalizzata l'attenzione sono stati 25 riportati nella Tabella che segue, suddivisi per classe terapeutica:

Principi attivi per i quali sono state elaborate schede informative per i cittadini

Meccanismo d'azione		Principio Attivo	Specialità	Via di somm.	Ambito d'uso
Inibitori del TNF- α		ADALIMUMAB	Hyrimoz, Imraldi, Amgevita, Humira, Idacio	Sc	reuma, dermo, gastro
		CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	sc	reuma, dermo
		ETANERCEPT	Enbrel (ped), Erelzi	sc	reuma, dermo
		GOLIMUMAB	Simponi	sc	reuma, gastro
		INFLIXIMAB	Inflectra, Flixabi, Remicade, Remsima, Zessly	ev	reuma, dermo, gastro
Inibitori dell' INTERLEUCHINA	IL1	ANAKINRA	Kineret	sc	reuma
	IL17	BRODALUMAB	Kyntheum	sc	dermo
	IL1	CANAKINUMAB	Ilaris	sc	reuma
	IL4-IL13	DUPIXUMAB	Dupixent	sc	dermo
	IL23	GUSELKUMAB	Tremfya	sc	dermo
	IL17	IXEKIZUMAB	Taltz	sc	dermo, reuma
	IL6	SARILUMAB	Kevzara	sc	reuma
	IL17	SECUKINUMAB	Cosentyx	sc	dermo, reuma
	IL6	TOCILIZUMAB	Roactemra	sc/ev	reuma
	IL23	RISANKIZUMAB	Skyrizi	sc	dermo
	IL23	TILDRAKIZUMAB	Ilumetri	sc	dermo
	IL23	USTEKINUMAB	Stelara	sc/ev	reuma, dermo, gastro
Inibitori delle JANUS CHINASI	ANTI JAK-1, 2	BARICITINIB	Olumiant	os	reuma
	ANTI JAK-1, 2, 3	TOFACITINIB	Xeljanz	os	reuma, gastro
	ANTI JAK-1, 1/3	UPADACITINIB	Rinvoq	os	reuma, dermo
Inibitori del legame INTEGRINA-MAdCAM1		VEDOLIZUMAB	Entyvio	ev	gastro
Inibitori della FOSFODIESTERASI 4		APREMILAST	Otezla	os	dermo, reuma
Inibitori del FATTORE DI CRESCITA DEI LINFOCITI B "BLyS"		BELIMUMAB	Benlysta	sc/ev	reuma
Inibitori del LEGAME ANTIGENE CD20-ANTICORPI		RITUXIMAB	Mabthera(ev,sc), Rixathonev, Truxima ev	ev	reuma, dermo
Inibitori dell'ATTIVAZIONE DELLE CELLULE T		ABATACEPT	Orencia	sc/ev	reuma

Sono state elaborate con la collaborazione e l'accordo dei clinici delle schede informative sui farmaci destinate al paziente, come strumento per veicolare le informazioni ritenute più importanti al fine di assicurare un uso corretto e sicuro dei farmaci.

Le 53 schede informative realizzate sono composte da una sezione frontale dedicata al farmaco ed una posteriore dedicata alle modalità di utilizzo del relativo dispositivo di somministrazione. Fanno eccezione le formulazioni per uso orale o destinate a somministrazione endovena, da effettuarsi in ambiente ospedaliero, per le quali la scheda presenta la sola sezione frontale. Le informazioni riportate nelle schede sono state elaborate a partire dai contenuti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e del foglietto illustrativo (FI) di ciascun prodotto, selezionando le informazioni ritenute più utili per una corretta gestione domiciliare della terapia da parte del paziente.

La sezione frontale della scheda si compone di quattro box informativi relativi a:

- modalità di conservazione,
- aspetti a cui prestare attenzione (data di scadenza, aspetto fisico del medicinale, presenza o meno di lattosio in caso di formulazioni orali),
- come comportarsi in caso di mancata assunzione del farmaco,
- possibili reazioni avverse per fornire al paziente adeguate informazioni sugli effetti indesiderati più frequenti, ma clinicamente non rilevanti e quelli che invece devono destare particolare attenzione ed essere segnalati al proprio medico. All'interno del box è stato aggiunto il link di collegamento al sito AIFA per poter facilitare il paziente nella segnalazione di eventuali effetti collaterali in autonomia.

Particolare attenzione e specifici approfondimenti sono stati fatti in relazione all'uso del farmaco in condizioni fisiologiche particolari quali gravidanza e allattamento. Inoltre, è stato ritenuto opportuno inserire le vaccinazioni raccomandate da programma Regionale per i pazienti che utilizzano tali medicinali.

La sezione posteriore riporta una sintesi delle azioni necessarie per la somministrazione ed il corretto utilizzo del dispositivo di somministrazione.

Le schede realizzate, prima della loro diffusione, sono state presentate, condivise e validate nell'ambito di più ampi gruppi regionali afferenti alla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), composti da specialisti gastroenterologi, dermatologi e reumatologi che lavorano a supporto della CRF. Tali gruppi hanno elaborato, su specifico mandato, raccomandazioni e linee di indirizzo sull'uso dei farmaci biologici parte del presente progetto.

Tale confronto è stato di rilievo al fine di ricercare coerenza tra i contenuti delle schede e le parti specifiche dei documenti della CRF, nonché sostegno, in via generale, nel promuovere l'uso del materiale elaborato nella pratica clinica.

Le schede sono state diffuse da parte della Regione non solo alle Aziende sanitarie che hanno partecipato al progetto, ma anche alle altre Aziende sanitarie/IRCCS/IOR della Regione, con l'auspicio di un utilizzo diffuso del materiale prodotto mirato ad un uso più sicuro e consapevole dei medicinali che interessano il progetto.

Risultati

Nel periodo 2 gennaio 2020 - 28 febbraio 2022 complessivamente sono state raccolte e inserite in RNF 232 segnalazioni relative al progetto REDEGA.

Delle 232 segnalazioni raccolte nel progetto, 229 schede (98.7%) risultano essere compilate da clinici, 1 (0.4%) da farmacista e 2 (0.9%) da altro operatore sanitario.

Nessuna scheda di sospetta ADR è stata compilata direttamente dal paziente: ciò è verosimilmente da attribuirsi al periodo di realizzazione del progetto, che ha coinciso con la situazione pandemica, che ha reso necessario ridurre al minimo i momenti di accesso e interazione tra cittadini e Servizio Sanitario per contrastare la diffusione di SARS-Cov-2, privilegiando invece il contatto del paziente con il clinico su cui si sono concentrati gli interventi di sensibilizzazione sul tema della farmacovigilanza.

La valutazione dell'aspetto qualitativo delle schede in termini di completezza e congruità dei dati contenuti nelle segnalazioni raccolte è stato un altro degli obiettivi rilevanti del progetto.

Ai fini della valutazione della completezza si è rilevata la compilazione di alcuni campi che, seppur non obbligatori, potessero fornire un supporto concreto per una valutazione più approfondita delle ADR: numero di schede con follow-up inseriti, cioè l'aggiunta di informazioni supplementari sull'evoluzione del caso clinico; numero di schede con esito inserito; numero di schede con l'indicazione del de-rechallenge della terapia, cioè azioni di sospensione o ripresa dei trattamenti a seguito dell'evento segnalato.

Complessivamente il dato relativo alla completezza delle schede raccolte è stato pari al 37,1% (86 schede) con follow-up inserito, al 56.5% (131 schede) con esito inserito e al 94.4% (219 schede) con de-rechallenge inserito. Tutti i dati riferiti alla valutazione della qualità misurati a fine progetto sono risultati in crescita rispetto alla rilevazione intermedia, con l'unica eccezione del dato riferito al numero di schede con follow-up inserito.

In relazione alla congruità dei dati raccolti, intesa come codifica delle ADR rispetto a quanto riportato nella descrizione del caso, si rileva che nel 96,1% dei casi la codifica delle ADR è risultata corretta.

Ai fini di una buona qualità del dato è stato valutato anche il n° schede compilate con modalità elettronica: 161 schede (72,2%) sono state inserite tramite la piattaforma online VigiFarmaco. L'utilizzo di tale piattaforma è stato fortemente incentivato nell'ambito di questo progetto poiché garantisce la completezza dei dati riportati nella scheda di segnalazione e non consente l'invio di segnalazioni sprovviste delle informazioni minime per l'inserimento in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza).

La qualità delle segnalazioni ha indubbiamente beneficiato della tipologia del segnalatore (clinico), nei confronti del quale più volte si è sottolineata l'importanza della qualità e del ruolo che essa svolge nel

supportare l'efficienza del sistema di FV regionale, durante gli incontri di lavoro realizzati nel corso della conduzione del progetto.

In aggiunta alla valutazione degli indicatori inclusi nel progetto, è stato ritenuto di interesse considerare la percentuale di schede contenenti un problema di inefficacia terapeutica o variazioni di terapia (switch/swap terapeutico), la cui segnalazione è stata specificatamente sollecitata.

Specifiche valutazioni sono state dedicate ai dati di prescrizione per verificare l'inserimento nella pratica clinica dei medicinali biosimilari, in quanto obiettivo assegnato dalla Regione Emilia-Romagna alle Aziende Sanitarie e IRRCS, con l'obiettivo di quantificare l'impiego nella pratica clinica per singolo medicinale biosimilare sul totale del consumo della molecola.

Conclusioni

Il progetto REDEGA ha permesso di ottenere un notevole incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai 25 principi attivi oggetto di intervento, evidenziando grande coinvolgimento e sensibilità al tema della FV da parte dei clinici prescrittori e ha dato una spinta all'attenzione degli stessi per una compilazione più dettagliata della segnalazione dell'evento avverso.

La situazione pandemica ha penalizzato la possibilità di interazione con il paziente in quanto al fine di contrastare la diffusione di Sars-Cov-2 sono stati fortemente limitati gli accessi presso i punti di Distribuzione Diretta privilegiando l'interazione medico-paziente.

Nonostante questo limite, il progetto REDEGA ha posto comunque le basi per introdurre nella normale pratica clinica una puntuale attenzione alla FV da parte di tutte le figure sanitarie che ruotano intorno al paziente, con l'obiettivo di poter dare più spazio, al termine di questo particolare momento, all'interazioni farmacista-paziente nei punti di erogazione diretta, al fine di coinvolgere maggiormente i pazienti/care-giver.

In quest'ottica la diffusione capillare delle schede informative agli Specialisti dei centri coinvolti di tutte le Aziende della regione e ai punti di Distribuzione Diretta, punti di riferimento per il paziente, rappresenterà un'ulteriore occasione di sensibilizzazione sia all'uso corretto dei farmaci sia alla farmacovigilanza.

Regione Capofila: EMILIA-ROMAGNA
Centro Coordinatore: AOSP FERRARA**TITOLO PROGETTO****Utilizzo dei farmaci nei pazienti pediatrici ospedalizzati e loro sicurezza d'impiego - PAPEOS****Background e obiettivi**

Oltre il 50% dei medicinali impiegati in Europa per la terapia farmacologica nei bambini non è stato studiato o autorizzato per uso pediatrico; spesso i farmaci vengono somministrati senza un'adeguata conoscenza del profilo rischio/beneficio. A tale aspetto si aggiungono gli errori terapeutici che si possono verificare a causa dell'assenza di formulazioni specifiche. Tutto ciò può determinare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse, infatti, secondo letteratura, nel 10% circa dei pazienti pediatrici ospedalizzati si verifica una ADR. Il progetto PAPEOS ha l'obiettivo di valutare l'incidenza delle ADR nei pazienti pediatrici ospedalizzati e l'impatto che l'utilizzo di farmaci off-label e gli errori terapeutici possono avere sull'insorgenza di ADR.

Materiali e metodi

Il progetto di farmacovigilanza attiva è uno studio osservazionale prospettico, coinvolge 22 unità operative distribuite nelle Regioni Emilia-Romagna (Regione Capofila), Veneto, Marche. Prevede la consultazione delle cartelle cliniche di pazienti pediatrici ricoverati nelle UU.OO. aderenti in specifiche giornate indice di rilevazione (tre a semestre per ogni U.O., due semestri totali) e l'inserimento delle informazioni in un database appositamente predisposto. È prevista inoltre una fase di formazione del personale sanitario in merito ai temi della farmacovigilanza e dell'uso off-label di farmaci in ambito pediatrico tra le due fasi di rilevazioni dati.

Risultati e conclusioni

Il campione rilevato comprende complessivamente 892 pazienti: 453 rilevati durante la fase 1 e 439 durante la fase 3.

Nella fase 1, il 56% dei pazienti rilevati era di sesso maschile, con una prevalenza del sesso maschile maggiormente evidente nella popolazione neonatale (60%) rispetto alla popolazione pediatrica (53%). Nella fase 3 la popolazione risultava essere costituita per il 51% da pazienti di sesso maschile, con una situazione inversa rispetto alla fase 1: la maggior parte della popolazione di sesso maschile era presente nella popolazione pediatrica (54%).

La maggior parte dei pazienti rilevati durante la prima rilevazione rientrava nella fascia d'età 1-23 mesi (27%) e 0-28 giorni (26%). Anche durante la seconda rilevazione viene mantenuta tale prevalenza: la fascia d'età 1-23 mesi era pari al 32%, la fascia d'età 0-28 giorni era pari al 29% (Tabella che segue). Tale risultato è da attribuirsi alla esclusiva presenza di pazienti di queste specifiche fasce d'età nelle UU.OO. di neonatologia.

FASE 1		FASE 3	
Progetto PAPEOS		Progetto PAPEOS	
Fascia d'età	Nr pz	Fascia d'età	Nr pz
0-28 giorni	116	0-28 giorni	128
1-23 mesi	123	1-23 mesi	139
2-6 anni	74	2-6 anni	71
7-11 anni	51	7-11 anni	43
12-18 anni	89	12-18 anni	58
TOTALE	453	TOTALE	439
27 % pz fascia 1-23 mesi		32% pz fascia 1-23 mesi	
26 % pz fascia 0-28 giorni		29% pz fascia 0-28 giorni	
20% pz fascia 12-18 anni		16% pz fascia 2-6 anni	
16% pz fascia 2-6 anni		13% pz fascia 12-18 anni	
11% pz fascia 7-11 anni		10 % pz fascia 7-11 anni	

Le diagnosi di ricovero maggiormente riscontrate in tutte le UU.OO. aderenti al progetto durante entrambe le fasi di rilevazione sono relative a: bronchiolite acuta da virus respiratorio sinciziale, sindrome da distress respiratorio neonatale, disturbi relativi a neonati pretermine, anoressia nervosa, leucemia linfoide acuta e febbre.

Le diagnosi principalmente riscontrate in ambito neonatale sono: sindrome da distress neonatale, disturbi relativi a neonati pretermine, estrema immaturità del neonato, ipoglicemia neonatale. Le diagnosi principalmente riscontrate in ambito pediatrico sono: bronchiolite acuta da virus respiratorio sinciziale, anoressia nervosa, leucemia linfoide acuta, febbre.

Su un totale di 3519 terapie farmacologiche rilevate nelle due fasi di rilevazione complessivamente, il 50% era off-label con un'incidenza maggiore in ambito neonatale (54%) rispetto all'ambito pediatrico (48%). I principi attivi usati maggiormente off-label per indicazione in ambito neonatale sono tobramicina collirio, ampicillina e gentamicina (collirio e iniettabile); in ambito pediatrico elettroliti con carboidrati, lansoprazolo, pantoprazolo e salbutamolo.

Durante la fase 1 del progetto sono state segnalate 5 ADR, di cui 4 marcate PAPEOS perché riscontrate durante giornate indice di rilevazione e 1 inserita come spontanea perché riscontrata in un paziente presente durante una giornata indice di rilevazione ma verificatasi successivamente. Tre delle cinque ADR riguardavano farmaci usati off-label (Tabella che segue).

ADR totali	ADR marcate PAPEOS	ADR spontanee	Di cui off label	Di cui errore terapeutico	Interazioni tra farmaci
5	4	1	3	0	0
		segnalata spontaneamente dal clinico 2 off-label marcate PAPEOS 1 off-label spontanea			

I principi attivi sospetti sono: vancomicina e cefotaxima, micofenolato mofetile, oxacillina, metilprednisolone. Nella segnalazione spontanea il principio attivo sospetto è il ponatinib.

I principi attivi segnalati nelle ADR marcate PAPEOS sono tutti riportati in Prontuario Terapeutico Pediatrico, il ponatinib invece non è presente.

Nelle giornate indice di rilevazione della fase 3 del progetto sono state riscontrate nei pazienti ricoverati 17 ADR, di cui 5 relative a farmaci usati off-label e una correlata a errore terapeutico.

Sempre durante la fase 3, in giornate differenti da quelle indice di rilevazione, sono state segnalate dal personale afferente alle UU.OO. coinvolte nel progetto 13 ADR, di cui 2 relative ad usi off-label. Il totale delle ADR segnalate durante il semestre della fase 3 risulta quindi essere pari a 30, con un importante aumento del numero di ADR segnalate rispetto alla fase 1 del progetto.

Solo 2 delle 17 ADR segnalate provengono da UU.OO. di neonatologia, la maggior parte (15 ADR) provengono invece dall'ambito pediatrico.

I principi attivi segnalati in ambito neonatale e in ambito pediatrico sono riportati nelle tabelle seguenti ; in alcune segnalazioni erano presenti più di un principio attivo sospetto.

In ambito neonatale, tutti i principi attivi sospetti erano presenti in Prontuario Terapeutico Pediatrico. Nello specifico, il labetalolo presenta evidenze a supporto dell'uso in pediatria, seppur la bradiaritmia verificatasi nel neonato è stata verosimilmente correlata all'assunzione di labetalolo da parte della madre durante la gravidanza. I due vaccini somministrati presentano invece specifiche indicazioni per l'immunizzazione in età pediatrica.

In ambito pediatrico, dei 17 principi attivi sospetti, 15 erano presenti in Prontuario Terapeutico Pediatrico e 2 no (clozapina e alprazolam). Il principio attivo alprazolam è stato oggetto di abuso (in associazione a clonazepam) da parte del paziente che, successivamente all'assunzione, è stato ricoverato in pediatria.

Principi attivi segnalati	Nr di segnalazioni	Presente in PTP
Labetalolo	1	SI
vaccino difterite + pneumococcico	1	SI

Principi attivi segnalati	Nr di segnalazioni	Presente in PTP
Clozapina	1	NO
Olanzapina	1	SI
Immunoglobulina umana	2	SI
ciclopentolato	1	SI
Alprazolam	2	NO
clonazepam	1	SI
Paracetamolo	1	SI
Destrometorfano	1	SI
Fluoxetina	1	SI
Vancomicina	2	SI

Principi attivi segnalati	Nr di segnalazioni	Presente in PTP
Amoxicillina / clavulanato	1	SI
Zidovudina	1	SI
Lamivudina	1	SI
Nevirapina	1	SI
Ibuprofene	1	SI
Metadone	1	SI
Tramadololo	1	SI

Gli usi off-label più frequentemente riscontrati sono relativi a principi attivi riportati in Prontuario Terapeutico Pediatrico, per i quali quindi sono disponibili evidenze a supporto dell'uso in ambito pediatrico (BNF, Legge 648/96, WMF).

Nonostante l'alta percentuale di utilizzo off-label riscontrato, le segnalazioni di ADR durante la fase 1 sono risultate scarse.

La seconda fase del progetto ha previsto un'attività di formazione degli operatori sanitari e sensibilizzazione ai temi della farmacovigilanza e dell'uso off-label di farmaci, che ha portato a un importante incremento del numero di ADR segnalate nella fase 3 del progetto.

Regione Capofila: VENETO**Centro Coordinatore Emilia-Romagna (Regione partecipante): Centro Regionale di Farmacovigilanza****TITOLO PROGETTO**

La farmacovigilanza nella farmacia dei servizi: il network Vigirete

Background e obiettivi

I dati sulla segnalazione spontanea da parte dei cittadini/pazienti e dei farmacisti territoriali in Italia descrivono un basso tasso di adesione al sistema di farmacovigilanza.

Con l'obiettivo di invertire questo andamento, il progetto multiregionale Vigirete ambisce a creare una rete di formazione-informazione permanente focalizzata sulla segnalazione di sospette reazioni avverse a medicinali da parte del farmacista e del cittadino e a diffondere la cultura della farmacovigilanza.

I farmacisti territoriali rivestono da sempre un ruolo fondamentale nell'interazione e nella comunicazione con il cittadino in relazione alla salute e alla corretta informazione sui medicinali e, grazie alla capillarità delle farmacie sul territorio e il rapporto diretto che i farmacisti hanno con la cittadinanza, questi professionisti possono raggiungere un bacino molto ampio di utenti che utilizzano medicinali o loro caregiver.

Il Progetto Vigirete è un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva proposto dalla regione Veneto e finanziato con i fondi AIFA destinati alle attività di Farmacovigilanza che ha visto il coinvolgimento delle farmacie convenzionate delle Regioni Emilia-Romagna e Veneto nel biennio 2020-2022.

Obiettivo primario

L'obiettivo primario dello studio è stato la creazione di una rete di farmacie territoriali che contribuisca alla diffusione della cultura della farmacovigilanza e dell'importanza della segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR), al fine di sensibilizzare i farmacisti territoriali e i cittadini aumentando anche il numero e la qualità delle segnalazioni di ADR.

Obiettivo secondario

Obiettivo secondario dello studio è stato implementare l'interazione tra farmacista e cittadino sulla gestione complessiva delle terapie farmacologiche, ottimizzando la comunicazione sull'uso corretto e appropriato dei farmaci.

Materiali e metodi

Al fine di monitorare l'andamento del progetto sono stati definiti e condivisi opportuni indicatori, tra i quali il numero delle segnalazioni (soglia minima 5 segnalazioni/anno), la qualità dei dati forniti da parte dei cittadini e dei farmacisti, il numero di farmacie e farmacisti iscritti per regione partecipante (soglia minima prevista del 10% delle farmacie sul territorio regionale).

In termini di formazione in materia di farmacovigilanza, ai farmacisti convenzionati aderenti al progetto Vigirete, sono stati offerti corsi di Formazione a Distanza (FAD) e l'accessibilità al portale www.vigirete.it, aggiornato settimanalmente con informazioni riguardanti soprattutto la sicurezza dei farmaci e attraverso il quale sono stati condivisi contenuti utili alla corretta modalità di segnalazione, corsi FAD e schede DPC.

La Regione Veneto e il CRFV del Veneto hanno fornito alla Regione Emilia-Romagna tutte le indicazioni e il materiale necessario per lo svolgimento del progetto e supportato, assieme al CRFV della Regione Emilia-Romagna, le attività e gestito la piattaforma Vigirete, gestendo peraltro anche eventuali problemi tecnici- informatici.

Il progetto è stato promosso e diffuso dai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) del Veneto e dell'Emilia-Romagna mediante l'uso di social network, webinar, giornali e grazie al supporto delle Associazioni di Categoria dei farmacisti convenzionati.

Il progetto è stato inoltre promosso mediante un comunicato stampa della Regione Emilia-Romagna, reso disponibile anche sulla pagina Facebook.

Sul portale web della Regione Emilia-Romagna [Vigirete - Salute \(regione.emilia-romagna.it\)](http://vigirete.salute.regione.emilia-romagna.it) è stata pubblicata un'informativa riguardo allo svolgimento del progetto, compresi elementi utili alla formazione e informazione per i cittadini e l'elenco -periodicamente aggiornato- delle farmacie della regione attive in farmacovigilanza.

Per la conduzione del progetto, nella Regione Emilia-Romagna, il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha identificato una farmacista come figura referente del progetto per coordinare e programmare le attività necessarie sul territorio regionale.

Tra le attività programmate si annoverano incontri dedicati che hanno visto la partecipazione di associazioni di categoria quali Federfarma Emilia-Romagna, Assofarm Emilia-Romagna, Farmacieunite, Ascomfarma e la condivisione con i relativi Ordini provinciali dei Farmacisti; inoltre, la promozione del progetto ha coinvolto i referenti aziendali di farmacovigilanza di tutta la regione, i quali hanno organizzato incontri con i farmacisti del territorio di competenza durante i quali sono state fornite importanti informazioni in merito al progetto e le modalità di segnalazione di sospette ADR.

Vigirete è stato incluso nell'ambito delle progettualità della Regione Emilia-Romagna inerenti alla *Farmacia dei Servizi*. L'adesione al progetto da parte delle farmacie convenzionate è stata resa obbligatoria al momento della partecipazione delle farmacie stesse ai percorsi di vaccinazione anti Covid-19 e di vaccinazione antinfluenzale in farmacia, tramite apposita declinazione negli atti di Giunta regionale e nelle note tecniche attuative.

Un sostegno al progetto è stato incluso anche nelle Linee di programmazione per le Aziende sanitarie della regione: la deliberazione di Giunta regionale 1770/2021 ha definito un indicatore relativo alla partecipazione al progetto Vigirete, prevedendo un target pari al 66% delle farmacie convenzionate sul totale delle farmacie del territorio.

I farmacisti che hanno aderito al progetto sono stati chiamati a svolgere alcune attività: la costante formazione e informazione al cittadino/paziente in merito a eventuali problematiche da farmaco che possano emergere dalla comunicazione tra farmacista e cittadino -sia espresse direttamente da parte del cittadino sia individuate dal farmacista grazie alle sue conoscenze-, l'istruzione e la promozione della possibilità di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaco, la segnalazione di ADR di rilevanza clinica e/o che il cittadino è in grado di segnalare in modo autonomo (sia in modalità cartacea che online).

A disposizione dei farmacisti aderenti al progetto, sono stati messi a disposizione strumenti informativi e di supporto alla realizzazione delle attività previste quali:

- a) Opuscolo informativo per i farmacisti, contenente la descrizione e gli obiettivi delle attività di Vigirete; istruzioni sull'invio delle eventuali schede raccolte e sulla loro gestione; contatti con il Centro Regionale di Farmacovigilanza e la descrizione di tutte le utilities della piattaforma informatica www.vigirete.it;
- b) Piattaforma informatica www.vigirete.it di supporto alle attività del farmacista contenente informazioni sulle principali e più frequenti ADR per i farmaci di maggiore interesse; News di farmacovigilanza (provenienti dall'Agenzia Italiana del Farmaco, dalla letteratura, etc.), consigli sulla comunicazione ai cittadini su tematiche complesse (es: triangolo nero, etc.), forum per richieste di

- informazioni da parte dei farmacisti e per condivisione di esperienze; schede per segnalazione farmacista e schede per segnalazione cittadini; bollettini in materia di FV (es. FOCUS Farmacovigilanza, etc.) e collegamento con l'applicativo VigiFarmaco per la segnalazione on-line;
- c) Accesso per i farmacisti partecipanti a due corsi FAD (Formazione a Distanza), di 10 e 4.5 crediti rispettivamente, sulla Farmacovigilanza e sull'inserimento delle segnalazioni on-line in VigiFarmaco promossi dal Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto;
- d) Opuscolo informativo rivolto ai cittadini sulla farmacovigilanza e sulla segnalazione delle reazioni avverse;
- e) Poster promozionale delle attività;
- f) Schede cartacee per la segnalazione di ADR.

ai164854749515_VIGIRETE_cittadini_emilia_20220326_print.pdf 1 29/03/2022 11:51:36

**DAI IL TUO CONTRIBUTO
NEL RENDERE PIÙ SICURO
L'UTILIZZO DEI FARMACI!**

Per qualsiasi informazione, potrai sempre rivolgerti
al tuo farmacista di fiducia.

Grazie per l'attenzione!

Contatti
farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it
Centro regionale di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna
V.le A. Moro, 21 40127 Bologna

vigirete@ateneo.univr.it
Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto
AOUI Verona - Policlinico "G. B. Rossi"
Piazzale L. A. Scuro, 10 37134 Verona

CRFV
CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
della Regione Emilia-Romagna

UNIVERSITÀ
di VERONA

REGIONE del VENETO

Regione Emilia-Romagna

Progetto di farmacovigilanza attiva a valenza multiregionale riconosciuto da
AIFA e approvato dalla Giunta regionale del Veneto con Delibera n. 2002 del
30.12.2019 e coordinato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

**Problemi con i farmaci?
Parlane con il tuo medico
o con il tuo farmacista**

federfarma
emilia romagna

ASSOFARMA
FARMACIA

FARMACIE UNITE

UNIVERSITÀ
di VERONA

REGIONE del VENETO

Regione Emilia-Romagna

Vigi Rete
RETE REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Vigi Rete
RETE REGIONALE DI FARMACIE ATTIVE IN
FARMACOVIGILANZA



at64854748515_VIGIRETE_cittadini_emilia_20200328_print.pdf 2 26/03/2022 11:51:36

I farmaci servono per prevenire e curare le malattie e possono aiutarci ad alleviare molti sintomi, migliorando la qualità e l'aspettativa di vita.

Per ogni farmaco occorre tenere in considerazione che, oltre agli effetti **terapeutici**, esso può provocare alcuni disturbi, ossia le cosiddette **"reazioni avverse da farmaco"** o più comunemente chiamate **effetti indesiderati**.

Gli effetti indesiderati possono essere transitori o permanenti, più o meno sopportabili, non gravi o talvolta gravi. Li possiamo trovare elencati nel **foglio illustrativo del farmaco**.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi più frequentemente **se usiamo i farmaci in modo scorretto** o se esistono controindicazioni al loro impiego. Bisogna sempre assumere il farmaco nella quantità opportuna e **per la specifica malattia**.

Perché effettuare una segnalazione?

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) vigila sull'uso dei farmaci (farmacovigilanza) attraverso la raccolta delle segnalazioni degli effetti indesiderati da farmaci provenienti da tutti gli operatori sanitari compresi medici, farmacisti, infermieri, ma anche dai singoli cittadini.

Grazie a tutte le segnalazioni ricevute l'AIFA decide se attuare degli interventi sui farmaci in commercio, ad esempio modificare le indicazioni o le controindicazioni per l'uso.

Perché effettuare una segnalazione?

Prima di assumere un farmaco è importante che **richiediamo al medico** quali disturbi il farmaco ci può causare; è anche importante **riferire al farmacista** i disturbi che noi pensiamo siano dovuti alla sua assunzione. Questo è vero **sia per gli effetti indesiderati elencati nel foglio illustrativo**, sia per quelli che non sono riportati.



Sei entrato in una farmacia che aderisce al progetto **VigiRete** la Rete di Farmacie attive in Farmacovigilanza.

Qui troverai farmacisti informati non solo sulle reazioni avverse, ma anche capaci di rispondere alle richieste di chiarimenti su varie questioni legate ai farmaci (per esempio sulle interazioni, sull'uso in gravidanza, sui dosaggi, ecc.).



Se vuoi effettuare una segnalazione puoi segnalare on-line con Vigifarmaco sul sito **www.vigifarmaco.it**, oppure richiedi l'apposita scheda, sempre disponibile in farmacia. Una volta compilata, potrai consegnarla al tuo farmacista o inserirla direttamente nell'apposita scatola.



Risultati

Il Progetto Vigirete ha visto nella regione Emilia-Romagna di 1.689 farmacisti convenzionati e 759 Farmacie con una percentuale di adesione pari al 56% sul totale delle farmacie presenti sul territorio regionale.

Tabella 1. Numero delle farmacie e farmacisti arruolati nel progetto Vigirete (dato al 23/09/2022)

Regione Emilia-Romagna	Farmacie della regione	Farmacie partecipanti al progetto Vigirete	Farmacisti Vigirete	% farmacie aderenti sul totale
	1367	759	1689	56%

Il coinvolgimento dei cittadini nella segnalazione spontanea tramite il rapporto con il farmacista territoriale è stato di difficile valutazione poiché l'emergenza sanitaria che ha interessato interamente il biennio di conduzione dello studio, ha limitato le attività previste; tuttavia, come è possibile apprezzare dai dati riportati nella tabella sottostante si è registrato un incremento delle segnalazioni da parte dei farmacisti convenzionati.

Nella Regione Emilia-Romagna le segnalazioni legate al progetto sono state in totale 350 (3 nell'anno 2019 dall'avvio del Progetto, 303 nel 2020 e 44 nel 2021).

Regione Emilia-Romagna	2020 (dal 24/09/2020)	2021	2022 (fino al 23/09/2022)
	3	303	44

La maggior parte delle segnalazioni provenienti dai farmacisti di Vigirete sono state giudicate di qualità per la completezza della scheda; in particolare 311 schede (87%) riportano i seguenti campi compilati: sesso, età o data di nascita del paziente, data insorgenza ADR, gravità, esito, brand, data terapia e Indicazione terapeutica del/dei farmaco/i sospetto/i.

Conclusioni

E' stato ampiamente superato l'obiettivo minimo delle farmacie iscritte a Vigirete (10%) a dimostrazione di un diffuso interesse da parte dei farmacisti territoriali.

Il progetto Vigirete ha contribuito ad aumentare ed implementare il rapporto di fiducia e l'interazione farmacista/cittadino sulla gestione complessiva del farmaco.

Il contesto storico dell'emergenza sanitaria ha sicuramente richiesto al farmacista e al cittadino una maggiore attenzione alla sicurezza dei vaccini.

Il numero di accessi alla piattaforma è stato apprezzabile e l'adesione ai corsi FAD ha contribuito alla formazione dei farmacisti partecipanti sul tema della farmacovigilanza.

CONCLUSIONI

L'Emilia-Romagna si colloca, nello scenario nazionale, tra le regioni che maggiormente contribuiscono alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, grazie al consolidamento, negli anni, di un sistema di farmacovigilanza robusto ed efficiente, supportato dalla presenza costante di collaboratori dedicati alle attività previste sia presso il CRFV sia presso le Aziende sanitarie e gli IRCCS.

L'importante contributo alla segnalazione da parte dei medici ospedalieri e dei farmacisti ospedalieri è principalmente dovuto al prezioso lavoro di sensibilizzazione svolto dai Referenti locali che si dedicano alle attività concernenti la farmacovigilanza nella pratica quotidiana, coadiuvando i clinici nella rilevazione dei fenomeni che possono sottendere all'insorgenza di reazioni avverse e, conseguentemente, nelle attività di segnalazione.

Il 2021 è caratterizzato da un incremento sostanziale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse soprattutto da parte dei pazienti (38% di tutte le segnalazioni).

Il dato incrementale è attribuibile alla campagna di vaccinazione anti-Covid19 che ha interessato un elevato numero di cittadini e alla continua attività di sensibilizzazione all'importanza della segnalazione.

È infatti nell'anno 2021 che l'importanza della Farmacovigilanza è stata particolarmente sottolineata come strumento che permette di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci, in particolare dei vaccini, al fine di assicurare in modo continuo la valutazione del rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

APPENDICE

Tabella A - Farmaci sospetti maggiormente segnalati nell'anno 2021 in Emilia-Romagna

Posizione	Farmaco	Numero segnalazioni	% delle Segnalazioni Gravi per principio attivo
1	PACLITAXEL	122	43%
2	PEMBROLIZUMAB	62	47%
3	CARBOPLATINO	58	57%
4	GEMCITABINA	50	44%
5	LETROZOLO	48	10%
6	TRASTUZUMAB	43	23%
7	DABIGATRAN	41	93%
8	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	40	40%
9	BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB	36	6%
10	IOPAMIDOLO	36	3%
11	REMDESIVIR	35	23%

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

12	FLUOROURACILE	34	50%
13	CICLOFOSFAMIDE	31	45%
14	LENALIDOMIDE	31	42%
15	PALBOCICLIB	31	61%
16	ADALIMUMAB	30	13%
17	EPIRUBICINA	29	45%
18	CAPECITABINA	28	11%
19	ABEMACICLIB	27	26%
20	CLOPIDOGREL	27	15%
21	OXALIPLATINO	27	41%
22	ENOXAPARINA	25	52%
23	NIVOLUMAB	25	24%
24	IOMEPROLO	24	54%
25	DOCETAXEL	23	26%
26	ETANERCEPT	23	13%
27	IOEXOLO	23	13%
28	ANASTROZOLO	21	5%
29	RIBOCICLIB	21	52%
30	INFLIXIMAB	20	20%

TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Vaccino	Numero segnalazioni	% delle Segnalazioni Gravi per principio attivo
1	COMIRNATY (VACCINO mRNA ANTI COVID-19 (MODIFICATO A LIVELLO DEI NUCLEOSIDI) TOZINAMERAN)	9919	15%
2	VAXZEVRIA VACCINO ADENOVIRUS DI SCIMPANZE' COVID-19	3339	17%
3	SPIKEVAX (VACCINO mRNA ANTI COVID-19 ELASOMERAN (INSERITI IN NANOPARTICELLE LIPIDICHE)	2298	18%
4	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	325	4%
5	VACCINO ROTAVIRUS	312	5%
6	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	300	6%
7	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	290	5%
8	VACCINO ADENOVIRUS TIPO 26 COVID-19	283	23%
9	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	108	18%
10	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	102	18%
11	VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	66	15%
12	VACCINO PNEUMOCOCCICO	25	20%
13	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	22	27%

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

14	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	17	24%
15	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMIELITE/TETANO	15	27%
16	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	13	23%
17	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	11	18%
18	ANATOSSINA TETANICA	6	33%
19	VACCINO VARICELLA VIVO	6	0%
20	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	3	0%
21	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3	33%
22	VACCINO EPATITE A	3	0%
23	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	3	33%
24	VACCINO INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	2	0%
25	VACCINO EPATITE B	1	0%
26	VACCINO FEBBRE GIALLA VIVO	1	100%
27	VACCINO HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1	0%
28	VACCINO HERPES ZOSTER RICOMBINANTE ADIUVATO	1	0%
29	VACCINO HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	1	0%
30	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	1	0%