

LETTERA D'INTENTI PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA
FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2008/09-

REGIONE: SICILIA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

Dr. Francesco Ferrau', Direttore UOC Oncologia, Ospedale "S. Vincenzo" Taormina, ASP Messina;
contrada Sirina, 98039 Taormina (ME); tel.: 0942.579322-420; fax: 0942.52215; e-mail:
ferrau@oncologiatormina.it;

0942.579282

CURRICULUM VITAE

Curriculum Studi

1977: Maturità Classica

1983: Laurea Medicina e Chirurgia, Università di Catania

1987: Specializzazione Oncologia, Università di Ferrara;

Curriculum Professionale

dal 1989 al 1996: Assistente Oncologo di ruolo, Istituto Oncologico "S. Currò", Catania;

dal 1996 al 1999: Aiuto Oncologo di ruolo, Dipartimento di Oncologia, Ospedale "S. Luigi - S. Currò", Catania;

dal 1999 ad oggi: Direttore Struttura Complessa, UOC Oncologia, Ospedale Taormina, ASP Messina;

dal 2006 al 2009: Componente Commissione Terapeutica Provinciale, provincia Messina;

dal 2009: Componente Comitato Bioetico, ASP Messina;

dal 2009: Componente Commissione Farmaco, ASP Messina;

dal 2009: Componente Commissione Regionale Prontuario Terapeutico Regione Sicilia (PTORS);

dal 2010: Componente Commissione Oncologica Regionale, Sicilia;

Ha partecipato a circa 240 Riunioni scientifiche e di Aggiornamento, in metà delle quali con il ruolo di Relatore o Moderatore. E' coautore di oltre 120 lavori in estenso, 140 abstracts congressuali, 4 monografie su argomenti concernenti il trattamento dei tumori solidi. E' membro dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (Aiom) dal 1985, e membro dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) dal 1995.

TITOLO DEL PROGETTO:

SEGNALAZIONE E CATALOGAZIONE IN RETE DEGLI EVENTI AVVERSI DA FARMACI IN ONCOLOGIA

AREE TEMATICHE:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Valutazione dell'uso dei farmaci
- Informazione e formazione
- Potenziamento dell'attività di Farmacovigilanza dei Comitati Etici
- Istituzione e manutenzione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza

BACKGROUND DEL PROGETTO:

- *Beve descrizione del razionale*

I farmaci antiblastici sono contraddistinti, tra i farmaci di largo impiego, da una "finestra terapeutica" tra le più ristrette. La finestra terapeutica si può schematicamente rappresentare come la differenza tra dose terapeutica e dose in grado di indurre effetti collaterali: quanto più vicini sono i due valori, come accade per gli antiblastici, tanto più è probabile il verificarsi di eventi avversi nella normale pratica clinica. E' questo il contesto clinico abituale per l'Oncologo Clinico, che può essere portato a considerare come scontati eventi avversi relativi ai farmaci "salvavita" che usualmente impiega. Il rischio che si corre è pertanto una sottovalutazione, o quantomeno una sottorappresentazione degli eventi avversi nel loro contesto.

I recenti progressi nel campo della farmacologia oncologica hanno messo a disposizione dell'Oncologo i farmaci cosiddetti a target molecolare, che posseggono meccanismi d'azione polimorfi ma accomunati dalla differenza rispetto ai chemioterapici tradizionali. Queste nuove molecole infatti interferiscono con i sistemi regolatori della crescita neoplastica attraverso vari meccanismi, in maniera più selettiva e sofisticata rispetto alla chemioterapia, realizzando un quadro generale di miglior tollerabilità, almeno a breve termine. Un'altra caratteristica di questi nuovi farmaci è il crescente numero di formulazioni orali, destinate nel prossimo decennio a diventare la parte preponderante della farmacopea oncologica.

La somministrazione orale ed il prolungamento nel tempo della somministrazione sono due elementi cruciali nel definire un nuovo scenario della terapia medica oncologica moderna. Da un lato, infatti, la via orale apre nuove possibilità di interferenze farmacologiche con altri medicinali associati, situazione del tutto frequente nel paziente oncologico, portatore di comorbidità che necessitano di trattamenti specifici concomitanti; d'altro canto, la somministrazione di farmaci biologici per tempi prolungati predispone all'occorrenza di nuovi profili di tossicità, non evidenziati negli studi registrativi (sorveglianza post-marketing). L'immissione sul mercato di un nuovo farmaco segue infatti la presentazione di studi registrativi, con rigidi criteri di selezione della popolazione osservata e con tempi di trattamento limitati; l'impiego degli stessi farmaci nel "mondo reale" porta all'espansione dell'esperienza su più larga scala e su popolazione meno selezionata, come appunto avviene nella pratica clinica.

L'applicazione di un metodo di farmacovigilanza rigoroso e condiviso in rete consente di intercettare una gamma più completa di eventi avversi a vario grado di severità e complessità, migliorando la gestione dei trattamenti e la qualità di vita complessiva dei pazienti esposti alle nuove terapie.

Le modalità di acquisizione per questi farmaci hanno inoltre inaugurato una metodologia che regola in maniera innovativa i rapporti economici tra Azienda Sanitaria ed Azienda Farmaceutica. Il "risk sharing", letteralmente la condivisione di rischio, consente di mettere a disposizione del Paziente la terapia oncologica di recente immissione nel mercato, seguita da una precoce (due o tre mesi, a seconda delle molecole) valutazione del risultato; a fronte di una eventuale inefficienza del trattamento, la Azienda Farmaceutica si fa carico della spesa della terapia (rimborso, nota di credito, condivisione dei costi: la modalità viene concordata al momento dell'immissione in mercato per singola molecola) che peraltro viene interrotta in quanto inefficace.

- *Che cosa aggiunge tale progetto alle conoscenze*

La importanza cruciale della farmacovigilanza viene oggi fortemente enfatizzata da tre elementi cruciali: 1) crescente consapevolezza da parte degli Operatori sulla propria responsabilità nella ricognizione, segnalazione e condivisione dell'evento avverso con tutta la comunità; 2) gestione dei nuovi farmaci biologici, con il loro innovativo "assetto" terapeutico (meccanismo non citotossico; durata di somministrazione prolungata; eventi avversi nuovi); 3) importanza crescente dei farmaci orali con le peculiarità di gestione (dalla somministrazione alla registrazione degli eventi avversi alla maggior probabilità di interferenze farmacologiche).

Un'attenzione agli eventi avversi, particolarmente a medio e lungo termine, diventa uno degli aspetti cardine della moderna cultura farmacologica per l'Oncologo Clinico. La registrazione e la condivisione dei profili di tossicità in maniera non aneddotica proietta l'Oncologo dalla sporadica segnalazione alla visione di insieme ed alla concreta possibilità di prevenzione e cura efficaci degli effetti collaterali talora invalidanti. Questo

quadro di insieme consentirebbe anche una miglior compliance al trattamento, con il rispetto delle dosi e dei tempi di somministrazione previsti, portando con sé anche la potenzialità di una miglior efficacia dei trattamenti stessi.

La corretta registrazione dei momenti di impiego e dei risultati correla inoltre con l'efficacia e l'efficienza della gestione amministrativa di questi farmaci ad alto costo, consentendo alle Aziende Sanitarie un importante recupero economico.

OBIETTIVI:

• *Obiettivi generali*

- Porre la farmacovigilanza in ambito oncologico tra gli obiettivi primari dell'Oncologo Clinico, conducendo un'attività formativa;
- Rispondere alle istanze di gestione del rischio clinico nella gestione dei moderni farmaci oncologici;
- Applicare criteri di appropriatezza prescrittiva, con una gestione più attenta della politerapia nel paziente oncologico;
- Contribuire alla definizione di un più preciso "profilo di rischio", a breve e lungo termine, dei nuovi farmaci utilizzati in ambito oncologico, con particolare riferimento ai farmaci "a bersaglio molecolare";
- Contribuire alla migliore definizione del rapporto costi/efficacia di questi farmaci, il cui costo è sempre rilevante e necessita di una sintesi ottimale tra appropriatezza prescrittiva, sicurezza clinica ed utilizzo delle risorse economiche in campo;

• *Obiettivi specifici*

- Ampliare il sistema di segnalazione di reazione avversa da farmaco previsto dall'AIFA;
- Elaborare e sperimentare in pratica un sistema di collegamento in rete di segnalazione di eventi avversi;
- Assicurare la implementazione, in ogni UO di Oncologia, del sistema di richiesta/e farmaco - registrazione eventi avversi - chiusura di terapia (RFOM dell'AIFA), che fa accedere alle procedure di risk sharing
- Formare il personale alla gestione del sistema previsto dal progetto;
- Centralizzare le informazioni, con la possibilità di aggregare ed elaborare dati di ampia provenienza;
- Dare valore statistico ed epidemiologico ad osservazioni altrimenti destinate a restare di significato incerto.

MATERIALI E METODI:

ASSETTO ORGANIZZATIVO E METODOLOGICO:

1. *Elaborazione di un sistema di collegamento in rete di segnalazione di eventi avversi;*
nei primi 3 mesi di attivazione del progetto si provvederà alla creazione di una rete per la raccolta delle segnalazioni a cui saranno collegati tutti i Centri partecipanti.

Tale sistema in rete è finalizzato:

- alla raccolta informatizzata delle segnalazioni,
- alla creazione di un data base regionale condiviso
- ad un bilancio periodico e un quadro sinottico di ritorno di informazioni per gli operatori sanitari delle varie oncologie coinvolte.

2. *Collegamento con la Rete nazionale di Farmacovigilanza*

L'attività di rilevazione degli eventi avversi, articolata a livello locale secondo gli obiettivi del progetto, sarà inserita nel data base della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, accedendo al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>. Questo passaggio sarà curato dal responsabile di Farmacovigilanza

delle singole Aziende (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili/Sicilia>), di concerto con il Personale direttamente coinvolto nella rilevazione per ciascun Centro, e con la supervisione del Responsabile del progetto. Tale modalità di condivisione nazionale prevederà l'inserimento delle

reazioni avverse riportate nel registro oncologico AIFA nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

3. Attività di formazione e addestramento:

è prevista la realizzazione di un "corso di formazione e addestramento" rivolto agli operatori coinvolti nel progetto e finalizzato all'acquisizione di competenze specifiche all'uso del sistema di segnalazione eventi avversi e delle modalità di gestione ed elaborazione dei dati rilevati.

Tale formazione verrà realizzata attraverso metodologie didattiche di tipo frontale, relative al background del progetto, nonché all'acquisizione di informazioni tecniche specifiche relative al tema "Eventi Avversi in Oncologia e Farmacovigilanza", e metodologie didattiche di tipo pratico-esprienziale per quanto concerne l'utilizzo operativo del sistema in rete e le sue possibili applicazioni statistico-epidemiologiche. A conclusione del percorso formativo i partecipanti dovranno compilare un questionario di valutazione personale del processo di apprendimento e dell'esperienza formativa ed un questionario di verifica dell'apprendimento dei contenuti teorici proposti.

4. Monitoraggio:

si prevedono tre incontri annuali per il monitoraggio e la supervisione dell'andamento del progetto e del sistema di segnalazione e rilevazione eventi avversi;

5. Attivazione borse di studio:

di durata annuale, da assegnare a giovani medici/farmacisti, operanti nelle strutture oncologiche siciliane in cui si prescrivono i farmaci biologici, che hanno il compito di gestire il sistema di segnalazione degli eventi avversi rilevati nell'Unità Operativa che frequentano.

L'assegnazione di tali borse di studio sarà metodologicamente basata sui seguenti criteri:

- criterio di volumi di attività (numerosità dei pazienti trattati per le patologie di interesse) dei diversi centri oncologici
- criterio di utilizzo di terapie oncologiche innovative.

6. Informazione e condivisione:

in un'ottica di intervento progettuale più ampio, e contestualizzato al territorio di riferimento specifico, gli Oncologi impegnati nel progetto provvederanno inoltre alla promozione e realizzazione di incontri semestrali, presso le proprie Unità Operative, rivolti agli operatori interni ma aperti anche a Medici di altri Reparti, Medici di Medicina Generale, ecc..

Tali momenti risultano finalizzati alla necessaria condivisione delle informazioni e dei dati rilevati, nonché alla promozione di una *cultura della sicurezza* in ambito farmacologico. La metodologia di riferimento di tali incontri sarà quella della iniziale condivisione frontale degli esperti impegnati nel progetto seguita da attività di tavole rotonde e lavori di gruppo.

Strutture coinvolte:

1. UOC Oncologia, Ospedale "S.Vincenzo", Taormina; Dr.Francesco Ferraiù
2. UOC Oncologia, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; Dr.Calogero Buscarino;
3. UOC Oncologia, Osp.ARNAS "Garibaldi-Nesima", Catania; Dr.Roberto Bordonaro;
4. UOS Oncologia, Ospedale Cannizzaro, Catania; Dr.ssa Alessandra Parisi;
5. UOC Oncologia, Humanitas Catania; Dr. Michele Caruso;
6. UOC Oncologia, Istituto Mediterraneo Oncologia, Viagrande (CT); Dr. Dario Giuffrida;
7. UOC Oncologia, Osp."Gravina", Caltagirone (CT); Dr. Carmelo Giannitto;
8. UOS Oncologia, Osp.Cefalù; Dr. Livio Blasi;
9. UOC Oncologia, Osp.Ragusa; Dr.Carmelo Iacono;
10. UOC Oncologia, Osp.Siracusa; Dr.Paolo Tralongo;
11. UOC Oncologia, Osp.Enna; Dr.ssa Rosalia Carroccio;
12. UOC Oncologia, Osp.Caltanissetta; Dr. Stefano Vitello;
13. UOS Oncologia, Osp.Gela; Dr. Roberto Valenza;
14. UOC Oncologia, Osp.Agrigento; Dr.Alfredo Butera;
15. UOS Oncologia, Osp.Sciacca; Dr.Francesco Verderame;
16. UOC Oncologia, Osp. Buccheri La Ferla, Palermo; Dr. Nicolò Borsellino;
17. UOC Oncologia, Osp.ARNAS "Civico" Palermo; Dr.Biagio Agostara;
18. UOC Oncologia, Dip.Oncologico "La Maddalena", Palermo; Prof.Vittorio Gebbia;
19. UOC Oncologia, Osp.Trapani; Dr. Filippo Zerilli

20. UOS Oncologia, Osp. Castelvetrano; Dr. Liborio Di Cristina.

RISULTATI ATTESI:

MONITORAGGIO E INDICATORI

- Riunioni di addestramento e monitoraggio (registro presenze)
- Numero delle segnalazioni di farmacovigilanza totali, per UO e per farmaco
- Percentuale delle schede RFOM chiuse rispetto a quelle aperte (rapporto prescrizioni / procedure rimborso avviate)
- Riunioni di aggiornamento organizzate nelle singole UO che partecipano al progetto (registro presenze)

TEMPI DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO:

- 2 anni

CRONOGRAMMA (vedi diagramma di Gantt allegato)

COSTI:

Dettaglio costi:

Costo complessivo Due Anni € 750.000,00

Dettaglio costi:

- Borsa di studio annuale x 2 (€ 18.000/anno x 20 borse)..... € 720.000
- Corso di formazione/addestramento e monitoraggio..... € 10.000
- Spese generali del centro di coordinamento..... € 20.000
(riunioni, spese viaggio, inserimento dati nel sito web, attività segreteria, materiali e varie)

RISULTATI ATTESI:

MONITORAGGIO E INDICATORI

INDICATORI DI PROCESSO *

- Realizzazione sistema di segnalazione di reazione avversa da farmaco
- Strutturazione programma didattico e realizzazione corso di formazione e addestramento personale coinvolto
- Assegnazione e attivazione borse di studio

- Raccolta dati e inserimento delle segnalazioni eventi avversi nel sistema operativo in rete
- Realizzazione incontri di monitoraggio del progetto

* per i tempi di realizzazione degli indicatori di processo vedi diagramma di Gantt

INDICATORI DI RISULTATO

- Numero delle segnalazioni di farmacovigilanza totali, per UO e per farmaco
- Numero giornate formative e di addestramento realizzate
- Numero schede RFOM chiuse
- Rapporto di bilancio tra spesa farmaceutica complessiva (per antitumorali) e rimborsi ottenuti con il risk sharing
- Numero di partecipanti alle giornate formative (registro presenze)
- Risultati questionari di verifica dell'apprendimento dei contenuti teorici proposti
- Numero borse di studio attivate
- Numero incontri di informazione e sensibilizzazione organizzati nelle singole UO
- Numero di partecipanti agli incontri di informazione e sensibilizzazione (registro presenze)
- Numero incontri di monitoraggio e supervisione

DIAGRAMMA DI GANTT

Attività *	Mese 1	Mese 2	Mese 3	Mese 4	Mese 5	Mese 6	Mese 7	Mese 8	Mese 9	Mese 10	Mese 11	Mese 12	Mese 13	Mese 14	Mese 15	Mese 16	Mese 17	Mese 18	Mese 19	Mese 20	Mese 21	Mese 22	Mese 23	Mese 24
1	■	■	■																					
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■			■				■						■						■				
4						■						■						■						■

*Attività

- 1) addestramento al sistema di segnalazione e collegamento in rete per segnalazione informatizzata delle reazioni raccolte
- 2) attivazione del sistema
- 3) monitoraggio delle attività e report
- 4) riunioni di informazione e sensibilizzazione

Riferimenti Bibliografici

1. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G et al Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Services Research* 2010, 10:153-169, 2010
2. Couffignal AL, Lapeyre-Mestre M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Adverse effects of anticancer drugs: apropos of a pharmacovigilance study at a specialized oncology institution. *Therapie* 55, 635-41, 2000.
3. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64: 743-52. 2008;
4. Hauben M, Reich L, Chung S. Postmarketing surveillance of potentially fatal reactions to oncology drugs: potential utility of two signal-detection algorithms. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 60, 747-50, 2004.
5. Ladewski LA, Belknap SM, Nebeker JR, Sartor O, Lyons EA, Kuzel TC, Tallman MS, Raisch DW, Auerbach AR, Schumock GT, Kwaan HC, Bennett CL. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports projects. *Journal of Clinical Oncology* 21, 3859-66, 2003.
6. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Supportive Care in Cancer* 12, 626-33, 2004.
7. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Kryzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 592-600.
8. Salmerón-García A, Cabeza Barrera J, Vergara Pavón MJ, Román Márquez E, Cortés de Miguel S, Vallejo-Rodríguez I, Raya García S, Casado Fernández E. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharm World Sci.* 2010 Jun;32(3):322

Il proponente
Dr. Francesco Ferraiù

