

D.D.G. n. 1591/2016

REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE STRATEGICA
IL DIRIGENTE GENERALE

Approvazione della convenzione relativa al progetto di farmacovigilanza “Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio” e impegno delle somme per il relativo finanziamento.

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge n. 833/78;

Visto il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull'ordinamento del governo e dell'amministrazione della Regione Siciliana;

Vista la legge regionale n. 6/81;

Vista la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante “Disposizioni urgenti in materia sanitaria”;

Visti i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;

Visti i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;

Vista la legge regionale n. 30/93;

Vista la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell'art. 36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall'anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;

Visto il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell'01/12/2003, recante “Istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003”;

Visto il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante “ Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;

Vista la Legge 27/12/2006, n. 296, ed in particolare l'art. 1, comma 819, che prevede la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di

7

convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della Legge 27/12/97, n. 449;

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

Vista la Convenzione stipulata tra l'AIFA e la Regione Siciliana, approvata con D.D.G. n. 2268 del 16 dicembre 2015, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto regionale "Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio", della durata di due anni, per un importo pari ad € 110.000,00 (euro centodiecimila/00);

Considerato che l'articolo 2 del suddetto D.D.G. 2268/15 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;

Vista la legge regionale del 17.03.2016, n. 4, con la quale è stato approvato il Bilancio della Regione Siciliana per l'esercizio finanziario 2016;

Vista la Convenzione stipulata tra la Regione Sicilia e l'A.O.U.P. "P. Giaccone" di Palermo per la realizzazione del Progetto "Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio";

Considerato che la responsabilità tecnico-scientifica del citato progetto è affidata alla Prof. Anna Licata;

Ritenuto di dover approvare la citata Convenzione che costituisce parte integrante del presente decreto;

Ritenuto di dover assegnare l'importo di € 110.000,00 (euro centodiecimila/00) all'A.O.U.P. "P. Giaccone" di Palermo che, attraverso il Responsabile del Progetto, avrà cura di coordinare l'attività progettuale sia dal punto di vista tecnico-sanitario che amministrativo;

Ritenuto che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;

Ritenuto, ai sensi di quanto previsto dall'art. 6, comma 3, della citata Convenzione, di dover impegnare la somma occorrente per la realizzazione del progetto, sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione;

Visto il D. lgs. n. 33/2013 di riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni;

Vista la L.R. 21/2014 e, in particolare, l'art. 68 recante "Norme in materia di trasparenza e di pubblicità dell'attività amministrativa";

DECRETA

- Art. 1)** Per le motivazioni di cui in premessa è approvata la convenzione sottoscritta tra la Regione Sicilia e l'A.O.U.P. "P. Giaccone" di Palermo per la realizzazione del Progetto "Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio", che diventa parte integrante del presente decreto;
- Art. 2)** Per la realizzazione del progetto di cui all'art. 1 è contestualmente impegnata la somma di € 110.000,00 (euro centodiecimila/00) sul capitolo 413359 del Bilancio Regionale – Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;
- Art. 3)** Con successivo provvedimento, verrà disposta la liquidazione ed il pagamento dell'80% della somma impegnata di cui all'articolo 2, ai sensi dell'art. 6 - comma 3 - della Convenzione, mediante mandato sul conto della Tesoreria Unica Regionale in favore dell'A.O.U.P. "P. Giaccone" di Palermo; il restante 20% verrà liquidato solo previa rendicontazione delle spese sostenute, a conclusione del Progetto.

Il presente Decreto verrà inviato alla Ragioneria Centrale della Salute, sarà trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute e verrà pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione

Palermo - 7 SET. 2016

Il Responsabile dell'U.O.7.1
Dr.ssa Claudia La Cavera

Il Responsabile del Servizio
Dr. Antonio Lo Presti

Il Dirigente Generale
Dr. Gaetano Chiaro



REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO PER LA SALUTE

**CONVENZIONE TRA IL DIPARTIMENTO REGIONALE PER LA PIANIFICAZIONE
STRATEGICA E L'A.O.U.P. "P.GIACCONE" DI PALERMO IN MATERIA DI
FARMACOVIGILANZA**

A norma dell'art. 1, comma 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296.

CONVENZIONE

tra

il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, con sede in Palermo, Piazza Ottavio Ziino, nella persona del Dr. Gaetano Chiaro nato a Palermo il 19/05/1960 e, per la carica, legale rappresentante del suddetto Dipartimento ed ivi domiciliato

e

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Via del Vespro, 129, nella persona del DR Renato Ciapano nato a PACONNO il 27/01/1950 e, per la carica, legale rappresentante dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"

VISTO

- lo Statuto della Regione;
- la legge n. 833/78;
- il D.P. Regionale 28/02/1979, n. 70, che approva il testo unico delle leggi sull'ordinamento del governo e dell'amministrazione della Regione Siciliana;
- la legge regionale n. 6/81;
- la legge 29 dicembre 1987, n. 531, recante "Disposizioni urgenti in materia sanitaria";
- i decreti legislativi 29/05/1991, n. 178 e 30/12/1992, n. 541;

- i decreti legislativi n. 502/92, n. 517/93 e n. 229/99;
- la legge regionale n. 30/93;
- la legge 6 febbraio 1996, n. 52, recante "Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alla CEE";
- la legge 27 dicembre 1997, n. 449 e successive modificazioni ed, in particolare, il comma 14 dell'art.36 che prevede, per le iniziative di farmacovigilanza, di informazione degli operatori, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, lo stanziamento, a decorrere dall'anno 1999, nello stato di previsione del Ministero della salute, di una somma pari ad euro 51.645.689,90 su base nazionale da utilizzarsi per il 50% dalle regioni e province autonome;
- il decreto legislativo 08/04/2003, n. 95, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 101 del 03/05/2003, recante "Attuazione della direttiva n. 200/38/ CE relativa alle specialità medicinali";
- il D.M. 21/11/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 279 dell'01/12/2003, recante "Istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e successive modificazioni ai sensi del decreto legislativo n. 95/2003";
- il Decreto Legislativo 24/04/2006, n. 219 e successive modifiche ed integrazioni pubblicato nella G.U.R.I. n. 142 del 21/06/2006, recante " Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE;
- il D.A. n. 1327 del 18 luglio 2011 con il quale è stata approvata la Rete Regionale di Farmacovigilanza;
- la Convenzione stipulata tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la Regione Siciliana , approvata con D.D.G. n. 2247/15, con la quale, tra gli altri, è stato approvato il Progetto regionale di farmacovigilanza dal titolo "*Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio*" di seguito denominato "*Progetto*";
- considerato che l'art. 2 prevede che l'impegno degli oneri di spesa relativi ai progetti è subordinato alla stipula di apposite convenzioni da stipulare con gli enti cui è stato riconosciuto il progetto;

considerato che il Responsabile tecnico-scientifico del "*Progetto*" nell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo è la Prof. Anna Licata e che l'importo complessivo del progetto ammonta ad € 110.000,00 (Euro centodiecimila/00);

- ritenuto pertanto di dover trasferire il citato importo all' Azienda Ospedaliera Universitaria

Policlinico "P. Giaccone" di Palermo che avrà cura di coordinare l'attività progettuale sia dal punto di vista tecnico-sanitario che amministrativo;

- Ritenuto che la spesa necessaria per finanziare il suddetto progetto può gravare sui fondi ex articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997 n. 449 e quindi sull'apposito capitolo 413359 del Bilancio Regionale - Rubrica Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Tutto ciò visto e premesso, tra le parti come sopra rappresentate

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Premesse

L'epigrafe, le premesse e l'allegato sono parte integrante ed essenziale della presente Convenzione. Per quanto in esse non espressamente previsto, si applicano le disposizioni del Codice Civile e delle vigenti norme di legge e regolamentari vigenti in materia.

Art. 2

Oggetto del contratto

1. Ai fini di attuare le linee di indirizzo sancite dal Ministero della Salute, approvate dalla Conferenza Stato - Regioni e per il raggiungimento degli scopi indicati in premessa, attraverso la presente Convenzione si realizzano le attività relative al progetto "*Valutazione delle reazioni avverse a farmaci (ADRs), fitoterapici ed integratori alimentari nella pratica clinica: studio osservazionale multicentrico e proposta di un modello di integrazione ospedale-territorio*" che costituisce parte integrante della presente convenzione.
2. Le linee operative, gli obiettivi e la tempistica delle diverse attività sono meglio descritte nell'allegato alla presente Convenzione.

Art. 3

Durata

La Convenzione, non tacitamente rinnovabile, si riferisce al progetto allegato la cui efficacia è subordinata alla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità. La durata del progetto è di due anni.

Art. 4

Obblighi dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"

1. L' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" si impegna allo svolgimento delle attività oggetto della presente Convenzione.
2. Entro sei mesi dalla stipula della presente convenzione e, successivamente, entro e non oltre 60 giorni dalla data di ultimazione del progetto, l' Azienda Ospedaliera Universitaria

Policlinico "P. Giaccone" provvederà a trasmettere al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica un rapporto sulle attività svolte, che contenga l'indicazione dei risultati conseguiti e dei costi effettivamente sostenuti.

Art. 5

Monitoraggio

1. L' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" individua quale Responsabile tecnico-scientifico delle attività progettuali, di cui al precedente art. 2, la Prof. Anna Licata, che garantirà il collegamento operativo con il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica nel rispetto degli indirizzi e delle indicazioni da questo fornite e secondo quanto definito nell'allegato tecnico.
2. Il Responsabile tecnico-scientifico provvederà, altresì, all'attuazione e al coordinamento a livello regionale del progetto descritto in allegato ed alla verifica dello stato di avanzamento dello stesso.
3. Il Responsabile tecnico-scientifico si riserva la facoltà di nominare un suo sostituto in caso di assenza o impedimento.

Art. 6

Finanziamento e modalità di erogazione

1. Per il finanziamento delle iniziative, di cui al precedente art. 2, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo riceverà un contributo pari ad € 110.000,00 (Euro centodiecimila/00).
2. L' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo si impegna a destinare le somme necessarie per la realizzazione del Progetto;
3. La Regione si impegna, entro 60 giorni dalla registrazione ed al conseguente impegno delle somme da parte della Ragioneria Centrale della Sanità a trasferire all' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo l'80% del suddetto importo mediante accreditamento sul conto della Tesoreria Regionale.
4. Il restante 20% sarà trasferito al raggiungimento del risultato e relativa rendicontazione.

Art. 7

Destinazione del corrispettivo

1. Il contributo di cui all'art. 6 dovrà essere destinato esclusivamente a finanziare le attività oggetto della presente Convenzione.
2. Le Parti possono concordare, per iscritto, eventuali variazioni delle attività previste qualora fosse necessario per l'ottimale conseguimento degli obiettivi.

Art. 8

Risoluzione per impossibilità sopravvenuta

In caso di impossibilità sopravvenuta, totale o parziale, o in caso di inadempimento anche parziale, di realizzare il progetto indicato nell'allegato tecnico, determinerà l'obbligo da parte dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo di restituire all'Amministrazione Regionale l'intero importo finanziato con l'impegno di farsi carico delle spese erogate fino a quel momento. Fino alla realizzazione degli obiettivi programmati con il progetto di cui all'art. 2, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo non potrà chiedere ed ottenere ulteriori finanziamenti destinati a progetti di farmacovigilanza.

Art. 9

Utilizzabilità dei dati raccolti

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo garantisce al Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica il diritto alla diffusione ed alla pubblicazione dei risultati conseguiti.

Art. 10

Trattamento dei dati personali

1. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo garantisce sin d'ora che il trattamento dei dati personali, comunque effettuati nell'ambito delle attività relative ai settori di cui all'art. 2, avverrà nel rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy), previa predisposizione delle misure di sicurezza ivi previste.
2. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo dichiara che le operazioni di trattamento dati, sia su supporti cartacei che attraverso modalità automatizzate, saranno svolte da personale appositamente designato "Incaricato del trattamento" ed edotto in merito alle responsabilità derivanti dalla violazione delle disposizioni del Codice Privacy, garantendo agli interessati l'esercizio dei diritti loro conferiti dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003.

Art. 11

Foro Competente

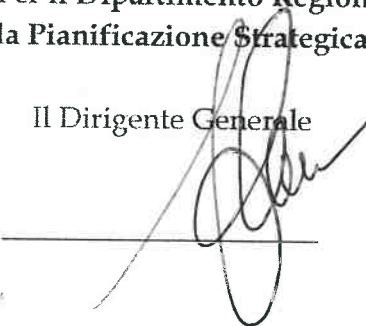
1. Per ogni controversia che dovesse insorgere tra le parti circa la validità, l'esecuzione, la risoluzione e l'interpretazione della presente Convenzione, che non venisse risolta bonariamente fra le parti, sarà competente il Foro previsto per legge.

2. Il tentativo di definizione bonaria dovrà avere luogo presso la sede dell'Assessorato Regionale della Salute, Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica, nel giorno e nell'ora che saranno comunicati dall'Assessorato stesso all' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo;
3. Al tentativo di conciliazione dovranno partecipare il Direttore Generale del Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. ovvero un Dirigente munito di idonea delega, nonché in rappresentanza dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo saranno presenti il firmatario della Convenzione o in alternativa un dirigente incaricato di idonei poteri.

La presente Convenzione è redatta in due esemplari, uno per il Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica ed uno per l' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, è costituita da un'Epigrafe, una Premessa, un allegato e di n. 11 articoli, e consta di 13 (tredici) pagine.

Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria
"P. Giaccone" di Palermo

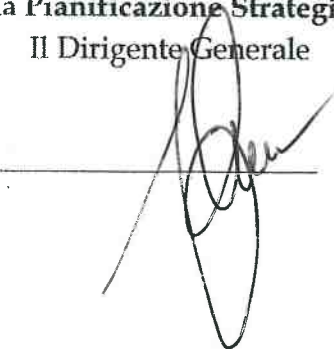
Il Direttore Generale



Le parti dichiarano di aver preso visione e conoscenza dell'art. 11 della presente Convenzione e di approvarla specificamente.

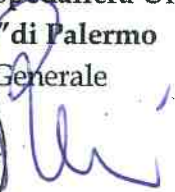
Per il Dipartimento Regionale per
la Pianificazione Strategica

Il Dirigente Generale



Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria
"P. Giaccone" di Palermo

Il Direttore Generale



**LETTERA D' INTENTI PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA
ATTIVA FINANZIABILI ATTRAVERSO I FONDI FV 2010/11**

REGIONE: SICILIA

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO: Prof. Anna Licata

Azienda di appartenenza: A.O.U.P., "P. Giaccone" PALERMO - Legale rappresentante: Commissario Straordinario (Dr. R. Li Donni)

Struttura d'appartenenza del responsabile scientifico: Sezione di Gastroenterologia & Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Dir. Prof. A Craxi), Università degli Studi di Palermo, Piazza delle Cliniche n. 2, 90127, Palermo
UOC di Medicina Interna (Dir. Prof. G Montalto), UOS di Prevenzione delle Malattie Epatobiliari (Responsabile Prof. A. Licata), Dipartimento Assistenziale di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti. A.O.U.P. Policlinico" P.Giaccone.

Funzione: Professore Associato di Medicina Interna; Responsabile UOS di Prevenzione delle Malattie Epatobiliari, A.O.U.P. Policlinico" P.Giaccone.

Indirizzo: UOS di Prevenzione delle Malattie Epatobiliari, A.O.U.P. Policlinico" P.Giaccone". Via del Vespro 129, 90127, Palermo. Tel.091 6552133; Fax 091 6552292; E-mail: anna.licata@unipa.it

Breve Curriculum Vitae

Anna Licata è nata a Palermo il 20/05/1972, è sposata ed ha 2 figli.

- Laurea il 23 Luglio 1996, in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Palermo, con votazione di 110/110 e Lode
- Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva con votazione di 50/50 e Lode nel Novembre 2000, presso la Scuola di Specializzazione diretta dal Prof. L. Pagliaro, c/o, Ospedale "V. Cervello".
- Visiting Research Assistant Professor, da giugno 1999 ad Agosto 2000 at Division of Immunogenetics, Department of Pediatrics, Rangos Research Center, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh, USA, supervision of Prof. M.Truccho
- Visiting Research Assistant Professor, da Febbraio 2000 ad Agosto 2000 at Division of Transplant Pathology, Department of Pathology, Thomas E. Starzl Transplantation Institute, UPMC, University of Pittsburgh, USA, supervision of Prof. A.J. Demetris
- Ricercatore Universitario in Medicina Interna (SSD-MED/09) dal Novembre 2000 fino ad Settembre 2009 presso la Cattedra di Gastroenterologia, Di.Bi.M.I.S; Università degli studi di Palermo.
- Professore Associato di Medicina Interna (SSD-MED/09) da Ottobre 2009 in servizio in presso il Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S); Università degli studi di Palermo.
- Responsabile da febbraio 2012 della U.O.S di Prevenzione delle Malattie Epatobiliari (58.02) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo.
- Ha una buona conoscenza della lingua inglese, scritta e parlata.

L'attività scientifica della Prof. Anna Licata è testimoniata da 180 pubblicazioni edite a stampa. Di queste, 71 sono state pubblicate *in extenso* su riviste scientifiche a diffusione nazionale ed internazionale, su giornali indicizzati per un Impact Factor (IF) complessivo di circa 250.



TITOLO DEL PROGETTO: VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE A FARMACI (ADRs), FITOTERAPICI ED INTEGRATORI ALIMENTARI NELLA PRATICA CLINICA: STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO E PROPOSTA DI UN MODELLO DI INTEGRAZIONE OSPEDALE -TERRITORIO.

AREA TEMATICA

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| • Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) | <input type="checkbox"/> | X |
| • Valutazione dell'uso dei farmaci | <input type="checkbox"/> | |
| • Informazione e formazione | <input type="checkbox"/> | X |

POPOLAZIONE IN STUDIO

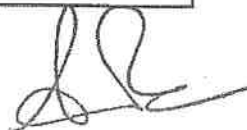
- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|---|
| • Bambini | <input type="checkbox"/> | |
| • Anziani | <input type="checkbox"/> | X |
| • Pazienti istituzionalizzati | <input type="checkbox"/> | X |
| • Donne in gravidanza/Allattamento | <input type="checkbox"/> | X |
| • Altro: pazienti con epatopatia | <input type="checkbox"/> | X |

RAZIONALE DELLO STUDIO

Le reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reactions, ADRs) comprendono un'ampia varietà di manifestazioni cliniche di tipo tossico a carico di vari apparati, quali cute, sangue, rene, fegato, muscoli, cuore e sistema nervoso. Essi si possono verificare in modo inatteso durante il trattamento anche a dosi terapeutiche e secondo le indicazioni per cui il farmaco è stato commercializzato. Rappresentano un problema clinico importante, spesso poco conosciuto, ma con notevole impatto sulla salute pubblica.

Le ADRs vengono solitamente classificate in gravi e non gravi. Quelle gravi includono: il decesso, l'ospedalizzazione o un prolungamento di questa, l'invalidità grave o permanente, la possibilità di aver messo il paziente in pericolo di vita, le anomalie congenite/deficit del neonato. L'incidenza e la gravità delle ADRs possono essere influenzate da fattori legati al paziente (età, sesso, co-morbidità, fattori genetici ed ambientali) e da fattori legati al farmaco (tipo, via di somministrazione, durata della terapia, dosaggio e biodisponibilità). Le cause di morte più comunemente segnalate in seguito ad ADR sono: l'emorragia gastrointestinale e l'ulcera peptica (corticosteroidi, aspirina, altri FANS o anticoagulanti); l'aplasia midollare (da cloramfenicolo, sali d'oro o farmaci citotossici); il danno epatico (FANS, antibiotici); l'insufficienza renale (analgesici); le infezioni (corticosteroidi o farmaci citotossici); e l'anafilassi (da penicillina o vaccini).

Le donne sono più esposte alle ADRs rispetto agli uomini. In Italia i dati della farmacovigilanza mostrano una maggiore numerosità (59% nel 2011) delle segnalazioni spontanee di ADRs nei soggetti di sesso femminile. I dati ottenuti dalla letteratura internazionale indicano che le donne sono maggiori consumatrici di farmaci e soprattutto prodotti di natura erboristica rispetto agli uomini; che la polifarmacoterapia e l'invecchiamento (vi sono più donne fra gli anziani) sono causa di ADRs. Inoltre, l'invecchiamento provoca alcuni cambiamenti fisiologici che determinano una diminuzione del profilo di tollerabilità nelle donne più marcata che negli uomini. Infine, i disturbi cognitivi possono aumentare il



rischio di errori di assunzione da parte del paziente. In generale, comunque le donne sono più vulnerabili rispetto alle aritmie iatrogene (sindrome del QT lungo, torsione di punta) provocate da antiaritmici, antistaminici, antipsicotici, antibiotici, all'osteoporosi ed alle fratture in genere provocate da corticosteroidi, inibitori della pompa protonica, eparina.

Il danno epatico da farmaci (DEF) fa parte delle ADR di tipo grave ed è un problema sempre più rilevante rappresentando una tra le più frequenti cause di mancata autorizzazione alla commercializzazione o di ritiro post-marketing del farmaco. Può manifestarsi in vari modi, da un lieve incremento delle transaminasi fino ad un'epatite fulminante con rischio di morte del soggetto esposto al farmaco se non si invia il paziente ad un centro trapianti. Il quadro clinico è solitamente caratterizzato da ittero, malessere generale, anoressia, nausea; comunque tra i quadri clinici di epatotossicità vengono annoverati anche l'epatite colestatica, la malattia veno-occlusiva e la "vanishing bile duct syndrome". La biopsia epatica può supportare la diagnosi clinica anche se la tipologia di danno epatico è comunemente definito sulla base dei dati di laboratorio (AST, ALT, gamma-GT, fosfatasi alcalina). Si distinguono, infatti, tre quadri clinico-istologici di DEF: epatocellulare, colestatico e misto. Le classi di farmaci più frequentemente coinvolte nel danno epatico acuto sembrano essere gli antibiotici, i FANS, gli antidepressivi-antipsicotici, gli anti-aggreganti, le statine ed infine fitoterapici e gli integratori alimentari.

Nei Paesi Occidentali, le ADRs, ed in particolare il DEF, sono la causa per cui questi prodotti vengono ritirati dal mercato dopo la commercializzazione. La segnalazione spontanea è uno dei metodi più efficaci per identificare le reazioni avverse che si verificano in associazione all'uso dei farmaci e prodotti erboristici. Questo metodo, tuttavia a causa del fenomeno della sottosegnalazione spesso non è in grado di stimare la reale incidenza. Ciò sembra essere dovuto soprattutto alla difficoltà di diagnosi, spesso frammentaria, dovuta alla mancanza di criteri diagnostici certi. Inoltre, relativamente al problema dei fitoterapici e degli integratori alimentari, dal momento che questi non sono farmaci e sono considerati prodotti naturali, si pensa che siano sicuri e quindi utilizzati dai pazienti in modo autonomo, senza prescrizione e di conseguenza non sono controllati.

Il nostro studio si propone di valutare pazienti ospedalizzati, per ADR grave, oppure che hanno manifestato un'ADR in corso di ospedalizzazione nelle UOC di Medicina Interna e di Gastroenterologia di due Aziende Ospedaliere (AOUP Policlinico; Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello) che per competenza sono centro di riferimento regionale per le malattie croniche di fegato della Sicilia Occidentale, nonché centri prescrittori degli inibitori delle proteasi recentemente immessi in commercio per la terapia dell'epatite C (Boceprevir, Telaprevir), inclusi nella lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale EMA. In questo modo ci si propone di implementare la diagnostica delle ADRs in generale, del danno epatico in particolare, nonché le interazioni farmacologiche potenziali.

Inoltre come ricaduta clinica più ampia sul territorio, ci si propone di intraprendere una campagna di sensibilizzazione dei Medici di Medicina Generale (MMG), in modo da aumentare il numero di segnalazioni e valutare così la sicurezza di tutte le classi di farmaci frequentemente utilizzati in ambito epato-gastroenterologico nonché i fitoterapici e gli integratori alimentari venduti senza prescrizione.

Riferimenti bibliografici:

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006 16;354(7):731-9
2. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury. Long term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
3. Chalasani N. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-1934
4. F Menniti-Ippolito, G Mazzanti, C Santuccio P Moro G Calapai F Firenzuoli A Valeri and R Raschetti. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 626-635.
5. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis.* 2010;42 (2):143-8.
6. Licata, C. Randazzo, G. Butera, V. Calvaruso, A. Cali, M. Cappello, A. Craxi, P.L. Almasio Pattern of drug induced liver injury: the impact of amoxicillin-clavulanate on severity of clinical course. *EASL* 2011; J Hepatol A349



7. Licata A, Randazzo C, Morreale I, Butera G, D'Alessandro N, Craxì A. Fluoroquinolone-induced liver injury: three new cases and a review of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2012 May;68(5):525-32
8. Licata A, Macaluso FS, Craxì A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. Intern Emerg Med. 2012 Feb;8(1):13-22
9. Licata A, Craxì A. Considerations regarding the alleged association between Herbalife products and cases of hepatotoxicity: a rebuttal. Intern Emerg Med. 2014 Feb 26
10. Licata A, Butera G, Macaluso F.S, Randazzo C, Call A, Cappello M, Almasio PL, Craxì A. Drug induced liver injury and Non-Organ Specific Autoantibodies (NOSAs): an epiphenomenon or an autoimmune disease. Intern Emerg Med 20116; Suppl 2; S286
11. Licata A., G. Butera, F.S. Macaluso; D. Cabibi, A. Craxì, P.L. Almasio, Clinical features and outcome of patients with drug-induced autoimmune hepatitis. Dig Liv Dis 2012; 44, Suppl 1, S12
12. Licata A. Butera G., Maida M, Calvaruso V., Cappello M., Craxì A. Almasio P.L Pattern of drug induced liver injury: the impact of non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs). Internal Emerg Medicine 2012

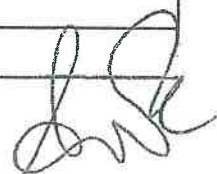
OBIETTIVI

Obiettivi primari dello studio: Alla luce di quanto sopra, il progetto si propone di istituire una rete tra centri clinici qualificati, MMG ed i responsabili ospedalieri di farmacovigilanza:

- I MMG dovranno essere in grado di identificare le ADRs in generale e i danni epatici in particolare, indipendentemente da una pre-esistente epatopatia ed avviare il paziente ad una valutazione specialistica presso i centri clinici di riferimento.
- I centri clinici, a loro volta, effettueranno la diagnosi, consiglieranno il tipo di follow-up e faranno la segnalazione della sospetta ADR ai responsabili ospedalieri della farmacovigilanza.
- I responsabili della farmacovigilanza, provvederanno, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della scheda di segnalazione nella rete nazionale di farmacovigilanza ed effettueranno un'attività di monitoraggio continuo con il clinico in modo da non perdere segnalazioni e migliorare il sistema di Farmacovigilanza Regionale.

Obiettivi secondari dello studio:

- Creazione di un database computerizzato dove siano riportati tutti i dati anagrafici, clinici e di laboratorio dei pazienti inclusi nello studio.
- Valutare l'incidenza delle ADRs in generale ed il danno epatico nella popolazione siciliana, stratificando la popolazione per farmaco principalmente interessato, età, patologia di base e concomitante (comorbidità nell'anziano).
- Trasmettere al MMG le informazioni relative ai pazienti che loro includeranno, come monito per le future prescrizioni cliniche.
- Raccogliere i campioni biologici di tutti i pazienti inclusi nello studio, quali biopsie epatiche (qualora indicato), sangue e siero. Da sangue intero sarà possibile estrarre DNA per effettuare studi di polimorfismi utili ad un approccio di tipo farmaco-genomico/genetico futuro volto ad individuare la suscettibilità individuale ai farmaci



VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Indicatori utilizzati per la valutazione degli esiti:

- Incremento del numero delle schede di segnalazione di ADRs inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dagli operatori sanitari della regione Sicilia
- Report ed informazione relativa all'incidenza delle ADRs, del danno epatico da farmaci, da prodotti erboristici ed integratori alimentari nella popolazione siciliana (Studi Epidemiologici).
- Incremento della sorveglianza delle ADRs da prodotti di natura erboristica ed integratori alimentari parte del MMG.
- Valutazione della sicurezza a lungo termine dei farmaci impiegati nella pratica clinica, nonché dei fitoterapici e degli integratori alimentari

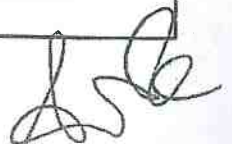
MATERIALI E METODI

- Strutture coinvolte nello studio:

- U.O.C. di Medicina Interna, U.O.S. di Prevenzione delle Malattie Epatobiliari, AOUP, Palermo (Prof. G. Montalto/ Prof. Anna Licata)
- U.O.C. di Gastroenterologia ed Epatologia, AOUP, Palermo (Prof. A Craxi)
- U.O.C di Medicina, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello (Prof. M. Cottone)
- U.O.C. di Gastroenterologia, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello (Dott. G. D'Amico)
- Servizio di Farmacia, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello (Dott.ssa Di Fresco)
- U.O. C. di Farmacologia Clinica, AOUP, Palermo (Prof. N. D'Alessandro)
- FIMMG, Società Italiana di Medicina Generale, Sez. Palermo, (Dott. Franco Magliozzo).

Compito dei centri di riferimento clinico

Presso ogni Unità Operativa identificata, saranno valutati tutti i pazienti ricoverati provenienti dall'area di emergenza per sospetta ADR e inoltre saranno inclusi nello studio tutti i pazienti già ricoverati per qualsiasi patologia, che manifestino ADR in corso di ricovero. Secondo la tipologia di reazione avversa mostrata (cutanea, epatica, neurologica) i pazienti saranno clinicamente valutati, effettueranno le necessarie consulenze, gli esami ematochimici e strumentali prescritti. Non appena terminato il work-up diagnostico, il paziente sarà affidato ad un ambulatorio opportunamente dedicato per il follow-up. Un medico specialista internista-epatologo, adeguatamente formato, istituirà un Ambulatorio dedicato alla valutazione del danno epatico (DEF) manifestato dai pazienti dimessi dalle UOC coinvolte e da quelli seguiti dai MMG identificati sul territorio. Questi ultimi afferiranno all'Ambulatorio per essere non solo valutati e ma seguiti per il follow-up. A seconda della severità della reazione avversa manifestata saranno ricoverati in reparto, oppure valutati in Day-Service, dove sarà effettuato lo screening delle patologie di natura virale, metabolica, genetica ed auto-immunitaria. Per fare questo il paziente sarà sottoposto a prelievo di sangue venoso, sarà effettuata un'ecografia dell'addome superiore, la fibroelastometria tramite Fibroscan[®], e se necessario biopsia epatica percutanea o transgiugulare. La diagnosi di DEF verrà effettuata tramite il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale e soltanto per i casi definiti, altamente probabile, probabile o possibile verrà compilata la scheda di segnalazione ed inviata al responsabile di farmacovigilanza. Una volta dimesso il paziente verrà affidato al MMG; assieme alla relazione di dimissione verrà acclusa una piccola card in cui si segnala al MMG il farmaco responsabile dell'ADR nonché il tipo di reazione avversa. Presso il centro clinico coordinatore, in collaborazione con il monitor lavorerà un informatico che supporterà la costruzione del database e si occuperà dell'analisi statistica dei risultati ottenuti.



Compito dei MMG

Verranno identificati circa 30 MMG di Palermo e provincia. Questi dovranno valutare tra i loro pazienti, la possibilità che alcuni sviluppino una reazione avversa di tipo cutaneo, epatico, muscolare (rash, prurito, eosinofilia, AST/ALT e CPK alterate) etc. Tramite scheda informatizzata appropriatamente costituita, dovranno inviare la segnalazione al centro clinico di riferimento che analizzerà i dati inviati dai MMG tramite la valutazione del rapporto causa-effetto (algoritmo di Naranjo) ed implementerà la diagnosi clinica con consulenze (dermatologiche, epatologiche infettivologiche) ed indagini strumentali volte a definire la tipologia della reazione avversa (grave vs non grave) nonché la prognosi e laddove necessario a definire i tempi e le modalità di follow-up. In ogni caso il MMG una volta escluso/confermato il danno da farmaci, dovrà continuare a seguire il paziente per il problema clinico "de novo" identificato; per i pazienti invece che avranno una diagnosi di danno da farmaci, ovviamente non dovrà più prescrivere il farmaco incriminato.

Compito dei responsabili di Farmacovigilanza

I responsabili inseriranno la scheda di segnalazione nella rete nazionale di farmacovigilanza ed effettueranno un'attività di monitoraggio continuo con il clinico, in modo da non perdere segnalazioni e migliorare il sistema di Farmacovigilanza Regionale. Inoltre si faranno carico di segnalare al centro clinico di riferimento eventuali altri probabili danni da farmaci provenienti da altre U.O. delle Aziende Ospedaliere coinvolte (Dermatologia, Neurologia, Malattie Infettive), in modo da consentire anche al paziente un attento monitoraggio dell'ADR, un'appropriata diagnosi ed eventualmente anche il follow-up.

RISULTATI ATTESI

Negli USA è stato stimato che circa 3-5% dei decessi di pazienti ospedalizzati sono dovuti a ADRs (FDA). Inoltre, studi effettuati su pazienti ospedalizzati hanno evidenziato come il 6,7% di essi abbia avuto un ADR grave quale causa dell'ospedalizzazione o durante la degenza stessa. È stato inoltre stimato un costo di circa 135 miliardi di dollari/anno associati alle ADR, superando così i costi per patologie quali diabete e malattie cardiovascolari.

In Italia il danno epatico da farmaci incide per il 6% (pazienti ospedalizzati); si stima che verranno ricoverati almeno 10-15 casi l'anno con danno epatico severo da farmaci e/o prodotti di natura erboristica, per Unità Operativa coinvolta, in più bisogna considerare i casi provenienti dal territorio (MMG) e da altre Unità Operative (Dermatologia, Neurologia, Malattie Infettive). Si stima che approssimativamente potranno essere reclutati almeno 100 pazienti per anno.

Il MMG dovrà individuare eventuali danni da farmaci, e soprattutto implementare la sorveglianza dei pazienti sull'uso di fitoterapici ed integratori alimentari. In caso di ADRs ed eventuale DEF, questi soggetti verranno riferiti al centro clinico di riferimento ed seguiti nell'ambulatorio dedicato. Inoltre tramite le segnalazioni effettuate dai monitor e dai farmacisti, sarà possibile incrementare il numero delle segnalazioni sia al Sistema di Farmacovigilanza.

Infine, il DNA servirà per studi di farmacogenetica/genomica utili per la valutazione di una predisposizione genetica al danno epatico da farmaci.



DURATA DEL PROGETTO

Si prevede che il progetto avrà una durata di due anni.

RISORSE UMANE E STRUMENTALI DA FINANZIARE:

Costo complessivo del progetto: € 110.000

Dettaglio costi:

Personale non dipendente: 3 borse di studio per laureato	
2 medici (internista/gastroenterologo)	36.000
1 monitor (MD/phD) dello studio	12.000
Spese per attrezzature (PC, Software dedicato)	1.000
Spese per missione	2.000
Pubblicazioni	2.000
Servizi: corsi di formazione per MMG, medici, monitor,	2.000
Totale 55.000 per anno.	

