



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

REGIONE: REGIONE MOLISE

RESPONSABILE TECNICO-SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

Professore Maurizio Tagliatela Ordinario di Farmacologia, Preside della Facoltà di Scienze del Benessere Università degli Studi del Molise, Via De Sanctis – 86100 Campobasso – Tel. 0874 404856 Fax. 0874 404778 e.mail : m.tagliatela@unimol.it

CURRICULUM VITAE

Maurizio Tagliatela, MD PhD

- **LUOGO E DATA DI NASCITA :** NAPOLI, 18.05.1961
- **POSIZIONE ATTUALE :** PROFESSORE ORDINARIO
Settore scientifico-disciplinare BIO/14 - FARMACOLOGIA,
Dipartimento di Scienze della Salute, Facoltà di Scienze del Benessere, Università del Molise,
Preside, Facoltà di Scienze del Benessere, Università del Molise, Campobasso (Ottobre 2005-...)
Responsabile Scientifico del Centro di Farmacoutilizzazione Università del Molise, Campobasso (Ottobre 2009-...)
- **CURRICULUM STUDIORUM :**
 - Laurea in Medicina e Chirurgia - II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli (110/110 e lode, menzione di pubblicazione) (1985)
 - Dottorato di Ricerca in Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università di Napoli Federico II (1992)
 - Ricercatore Universitario; Raggruppamento E07X Farmacologia; Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II (1995-1998)
 - Professore Associato; Raggruppamento E07X – Farmacologia (ora BIO/14); Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II (1998- 2004)
 - Professore Associato, Raggruppamento BIO/14 – Farmacologia; Dipartimento di Scienze della Salute, Facoltà di Scienze del Benessere, Università del Molise, Campobasso (Novembre 2004-Dicembre 2004)
 - Professore Straordinario, Raggruppamento BIO/14 – Farmacologia; Dipartimento di Scienze della Salute, Facoltà di Scienze del Benessere, Università del Molise, Campobasso (Gennaio 2005-Gennaio 2008)
- **SOGGIORNI ALL'ESTERO :**
 - Department of Molecular Physiology and Biophysics del Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA (1990 - 1995).
 - Department of Physiology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA (1984).
- **REFEREE RIVISTE SCIENTIFICHE O PROGETTI DI RICERCA**

Referee per le riviste Trends in Pharmacological Sciences, Journal of Cell



Biology, European Journal of Neuroscience, Journal of Neurochemistry, American Journal of Physiology, Proceedings of the National Academy of Sciences, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Journal of Physiology, British Journal of Pharmacology, Gene, Biophysical Journal, Neuroscience Letters, FEBS Letters, Journal of Medical Genetics, Epilepsia, **Referee per la valutazione di progetti di ricerca** della National Science Foundation USA, Fondazione Telethon, Israeli Science Foundation, MIUR, Ministero della salute, Medical Research Council (UK)

APPARTENENZA A SOCIETA' SCIENTIFICHE :

Societa' Italiana di Farmacologia (1986- ...); Societa' Italiana di Neuroscienze (1986- ...; 2005-... membro del Comitato Direttivo); Gruppo di Studi Italiano dell'Invecchiamento Cerebrale (1989-...); American Society for Neurosciences (1990-...); American Biophysical Society (1993-...).

RELATORE SU INVITO IN OLTRE 30 CONGRESSI INTERNAZIONALI, 20 NAZIONALI, ED IN ISTITUZIONI DI RICERCA PUBBLICHE O PRIVATE

PUBBLICAZIONI RECENTI

1. SOLDOVIERI M.V., CILIO M.R., MICELI F., BELLINI G., MIRAGLIA DEL GIUDICE E., CASTALDO P., HERNANDEZ C.C., SHAPIRO M.S., PASCOTTO A., ANNUNZIATO L., TAGLIALATELA M. Atypical Gating Of M-Type Potassium Channels Conferred By Mutations In Uncharged Residues In The S₄ Region Of KCNQ2 Causing Benign Familial Neonatal Convulsions. *J. Neurosci.* 27:4919-4928, 2007.
2. PANNACCIONE A., BOSCIA F., SCORZIELLO A., ADORNETTO A., CASTALDO P., SIRABELLA R., TAGLIALATELA M., DI RENZO G., ANNUNZIATO L. Up-regulation and increased activity of KV3.4 channels and its accessory subunit MRP2 induced by amyloid peptide is involved in apoptotic neuronal death. *Mol. Pharmacol.*, 72:665-73, 2007.
3. MICELI F., SOLDOVIERI MV, HERNANDEZ CC, SHAPIRO MS, ANNUNZIATO L, TAGLIALATELA M. Gating consequences of charge neutralization of arginine residues in the S4 segment of K(v)7.2, an epilepsy-linked K⁺ channel subunit. *Biophys J.* 95(5):2254-2264, 2008.

TITOLO DEL PROGETTO:

Iniziative di promozione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il controllo dell'osteoporosi

AREE TEMATICHE:

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

- 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

POPOLAZIONE IN STUDIO:

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani con polipatologia
- Pazienti istituzionalizzati
- Altro (specificare)



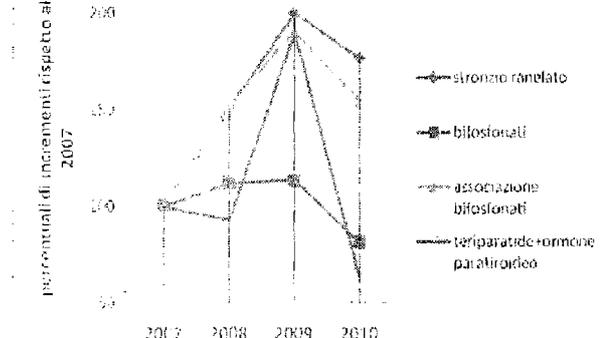
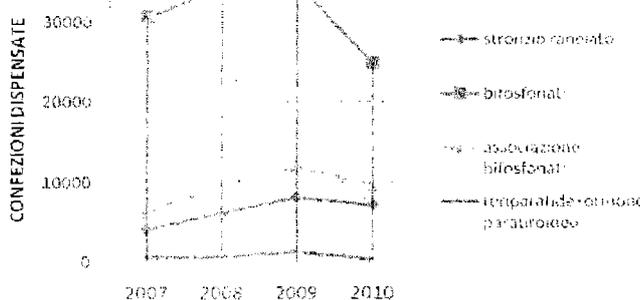
BACK GROUND DEL PROGETTO:

L'osteoporosi è la più diffusa patologia a carico del sistema scheletrico, caratterizzata dalla progressiva riduzione della densità minerale ossea e da modificazioni nell'architettura ossea, in grado di aumentare il rischio di fratture che avvengono preferenzialmente a carico di vertebre, femore e polso. Così come per l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, l'osteoporosi è una malattia "silenziosa" che può progredire per diversi anni fino alla diagnosi, generalmente successiva al verificarsi di una frattura. L'osteoporosi affligge soprattutto le donne dopo la menopausa (gli studi parlano di una donna su tre); gli uomini non ne sono esenti, anche se ne vengono colpiti in misura minore (uno su cinque dopo i 50 anni).

I farmaci più utilizzati per l'osteoporosi sono i bisfosfonati, somministrati di solito settimanalmente per via orale (alendronato e risedronato), una volta al mese (ibandronato) o una volta all'anno (zoledronato, per via endovenosa, in regime ospedaliero). Si tratta di molecole che sostanzialmente riducono il riassorbimento osseo, andando a inibire l'attività degli osteoclasti, le cellule che riassorbono l'osso e lo rendono più fragile. I bifosfonati sono farmaci molto utilizzati benché caratterizzati da importanti problemi di tollerabilità e di sicurezza legati alla comparsa di effetti collaterali severi e di reazioni avverse anche gravi. La teriparatide (analogo del frammento 1-34 del paratormone umano) e il paratormone intatto, sono farmaci relativamente nuovi che stimolano la neoformazione ossea (osteoanabolici). E' di recente approvazione dall'EMEA anche un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore RANKL, coinvolto in processi di riassorbimento osseo.

L'utilizzo di questi farmaci, molto efficaci, ma molto costosi, è limitato dall'AIFA, l'Agenzia Italiana del Farmaco, a pazienti con osteoporosi grave che abbiano riportato almeno tre fratture severe oppure a pazienti che abbiano avuto un'ennesima frattura nonostante il trattamento con altri farmaci per l'osteoporosi. Il ranelato di stronzio è un farmaco che possiede una doppia azione: da un lato inibisce gli osteoclasti, cioè le cellule che riassorbono l'osso (come i bisfosfonati) e dall'altro stimolano gli osteoblasti, le cellule che contribuiscono alla neoformazione ossea. Questo farmaco può essere somministrato per trattare solo l'osteoporosi post-menopausale.

Nella Regione Molise, complessivamente, vista l'alta incidenza della malattia ed il numero sempre crescente di pazienti anziani (il Molise è una delle regioni italiane con il più alto indice di invecchiamento) il costo per la cura della osteoporosi e per le patologie ad essa correlate è particolarmente elevato. Dal 2007 al 2009 si è assistito infatti ad un progressivo incremento della spesa farmaceutica territoriale per tutti i farmaci indicati per il trattamento della osteoporosi (vedi grafici).



Nel 2009 si è infatti registrato un picco del numero di confezioni dispensate (e dei costi) che ha raggiunto, in percentuale, un aumento di circa il 100% per il ranelato di stronzio, per le associazioni di bifosfonati e per la teriparatide rispetto al 2007. Interventi regolatori della Regione Molise hanno invece indotto una drastica inversione del trend di crescita per il 2010, riducendo la quota di confezioni dispensate e della spesa complessiva per tutte le classi di farmaci utilizzate per il controllo dell'osteoporosi.

Si ritiene pertanto necessario monitorare tali fenomeni, in particolare valutando l'assestamento temporale di tale tendenza, unitamente alla valutazione delle possibili modifiche dell'attività prescrittiva a



favore di molecole a minore pressione regolatoria. Ciò pare opportuno anche in ragione della recente riorganizzazione dei centri autorizzati alla prescrizione di farmaci sottoposti a Piano Terapeutico (che alcune delle molecole ad attività anti-osteoporotica) operato dalla Regione Molise, nonché della prevedibile introduzione di nuove molecole ad alto costo (anticorpi monoclonali) nella terapia dell'osteoporosi.

Appare ragionevole attendersi che da tale studio potranno emergere le condizioni di utilizzo di tali classi di farmaci associate ad un più favorevole rapporto rischio-beneficio, contribuendo pertanto al miglioramento della loro appropriatezza prescrittiva.

OBIETTIVI:

- **Obiettivi primari:**

1. Raccolta di dati per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e sicurezza d'uso dei seguenti farmaci per il controllo dell'osteoporosi:
 - **Bifosfonati;**
 - **Associazioni di Bifosfonati;**
 - **Teriparatide e paratormone;**
 - **Ranelato di stronzio;**
 - **Molecole di nuova introduzione (ad es. anticorpi monoclonali);**
2. Interventi di formazione/informazione sui prescrittori di tali classi di farmaci;
3. Raccolta e valutazione di dati di incidenza di reazioni avverse, tenendo conto dell'associazione di questi farmaci con terapie concomitanti;
4. Valutazione finale dell'efficacia dell'intervento attraverso il monitoraggio dei consumi post-intervento formativo.

- **Obiettivi secondari:**

1. Valutare l'impatto sulla spesa farmaceutica ospedaliera e territoriale;
2. Confrontare i dati ottenuti con l'epidemiologia prescrittiva di tali molecole in ambito nazionale ed internazionale.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI:

GANTT DEL PROGETTO

Attività	I semestre	II semestre	III semestre	IV semestre
Attività di start-up: incontri del board di progetto, pianificazione di dettaglio delle attività e distribuzione dei compiti				



Presentazione del progetto ed incontro formativo sul panorama terapeutico dell'osteoporosi, sul ruolo dei farmaci innovativi di nuova introduzione, e sulle linee guida di trattamento				
Raccolta dati schede ed elaborazione				
Raccolta dati clinici aggiuntivi				
Pubblicazione del report periodico sulle attività prescrittive				
Raccolta delle osservazioni sui dati da parte dei prescrittori				
Evento formativo di presentazione dei risultati del progetto				
Produzione della relazione finale e pubblicazione				

MATERIALI E METODI:

Le strutture coinvolte nel Progetto sono:

- Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Molise – Campobasso -
- Presidi Ospedalieri regionali (UU.OO. Loro Sedi - Elenco allegato -)
- Università Cattolica del Sacro Cuore – Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche “Giovanni Paolo II” – Campobasso –
- Istituto Neurologico Mediterraneo “Neuromed” srl – Pozzilli (IS) -
- Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASReM) – Campobasso -
- Università degli Studi del Molise – Campobasso -

Centri prescrittori abilitati:

	TERIPARATIDE	TERIPARATIDE ED ORMONE PARATIROIDICO
	BIFOSFONATI (PT introdotto con Decreto Comissario ad acta n.3/2009 poi modificato in ST decreto del Commissario ad acta n.41/2010)	Stabilimento ospedaliero Cardarelli di Campobasso - via Ortopedia - ortopedologia di La Foresta, di e Miselene ospedali di Avila
	H05AA02 Teriparatide	Stabilimento ospedaliero San Terezo di Trivento - via Ortopedia - ortopedologia di Roccaraso - Istit. Molise Metabolica di Tagliaterra
	H05AA03 Ormone paratiroideo	Stabilimento ospedaliero S.S. Jacopo di Venafra - via Ortopedia - ortopedologia di Trivento
	M05BA04 Ac. Alendronico	Stabilimento ospedaliero Corradino di Agone - via Ortopedia - ortopedologia di Roccaraso (PT di Punti specialista di bronco)
	M05BA07 Ac. Risedronico	Farmaceutiche Azzurra
NOTA 79	M05BA05 Ac. Acetaminofenico + vitam.D3	Ambulatorio di ortopedologia di Roccaraso, Campobasso, Larino, S. Croce di Magliano (dt. La Penna Rocca)
	M05BA06 Ac. Isadroneico	
	G01XC01 Raloxifene	BIFOSFONATI
	M05BX03 Famolato di strogio	Specialisti di bronco sia di strutture sanitarie pubbliche che private accreditate.

La raccolta dei dati prescrittivi avviene attraverso l'uso del sistema informativo Cruscotto TS (Tessera



Sanitaria), introdotto dal D.L. n. 78/10, che permette alle regioni di monitorare e controllare l'appropriatezza delle prescrizioni.

Per acquisire, invece, le informazioni relative ai quattro ambiti territoriali della ASReM, già ASL e poi zone ASReM, viene utilizzata la banca dati del sistema informativo regionale (FARMASTAT): dette informazioni non sono infatti rilevabili dal "sistema tessera sanitaria".

La Regione Molise metterà a disposizione le password per accedere a detti sistemi informativi. Le schede, informatizzate – approvate con il decreto commissariale n. 5 del 10 febbraio 2010, di approvazione del contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera anno 2008 – relative ai farmaci inclusi nel progetto per i nuovi pazienti ed i rinnovi per i pazienti già in trattamento, verranno inoltrate dai Centri Autorizzati, mediante il sistema telematico. I dati anonimizzati e di seguito identificabili attraverso un codice numerico verranno resi disponibili al board del Progetto che li analizzerà sia individualmente che complessivamente, per trarne elementi utili a definire il livello di appropriatezza ed i trends di nuovo arruolamento di pazienti. Per ciascuna criticità individuata, verrà poi proposta una specifica iniziativa formativa individuale o di gruppo.

Gli interventi formativi/informativi verranno condotti secondo le prassi comuni di formazione ed aggiornamento del personale sanitario (mediante eventi accreditati ECM), invitando a tali eventi il personale sanitario coinvolto nella diagnosi e trattamento dell'osteoporosi, che verrà in tali occasioni ulteriormente sensibilizzato all'utilizzo delle linee guida nazionali ed internazionali attualmente già disponibili.

RISULTATI ATTESI:

Obiettivi intermedi sono:

- Valutazione quantitativa e qualitativa della attività di prescrizione dei farmaci sopraelencati con parallela valutazione delle incidenze di reazioni avverse.
- Valutazione quantitativa delle misure attuate dalla Regione Molise per una migliore appropriatezza prescrittiva e del trend di incidenza sulla spesa farmaceutica regionale.
- Produzione di 3 reports semestrali sull'attività del progetto e sulle schede analizzate a partire dal 2° trimestre
- Organizzazione di uno o più eventi formativo/informativi iniziali su temi attinenti ai farmaci inclusi nel progetto e sul relativo monitoraggio nel primo trimestre di attività (illustrazione delle metodologie e finalità del progetto agli attori coinvolti)
- Organizzazione di un evento formativo finale su temi attinenti ai farmaci inclusi nel progetto e sul relativo monitoraggio finalizzato all'illustrazione dei risultati ottenuti nel corso del Progetto stesso.

Obiettivo primario è quello di registrare i consumi dei farmaci monitorati in linea con le migliori realtà regionali italiane, migliorando il livello professionale degli operatori e, conseguentemente, la qualità assistenziale offerta alla popolazione di riferimento.

Obiettivo principale del progetto è la creazione di un contesto di massima responsabilizzazione dei prescrittori mediante la puntuale e tempestiva diffusione di dati utili alla valutazione dei farmaci utilizzati, delle alternative terapeutiche valutate, sulle incidenze di reazioni avverse ed infine sulle motivazioni delle decisioni assunte.

Tutto ciò per garantire l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità economica delle terapie.

Gli **indicatori** (prevalenza di utilizzo di ciascuna molecola rispetto alla popolazione regionale e costo di



ciascuna molecola per caso trattato) tratti dai dati nazionali (Rapporti OsMED e Agenas), saranno confrontati con i reports periodici di consumo inviati ai medici dei Centri Prescrittori e all'AIFA, corredati da analisi quantitative, facendo riferimento anche alla letteratura internazionale.

DURATA DEL PROGETTO:

La durata del progetto è prevista in 24 mesi con la possibilità di sviluppare ulteriormente le tematiche ed estendere il campo di interesse in ulteriori periodi successivi.

La data d'inizio del Progetto sarà successiva alla stipula della Convezione AIFA - Regione Molise, prevedibilmente intorno al mese di luglio 2011.

COSTI:

Costo complessivo del progetto:	€ 177.200
Dettaglio costi:	
Personale:	
stipula di n. 2 contratti di collaborazione di durata annuale (rinnovabili per un ulteriore anno) da destinare a farmacisti per le attività di Farmacovigilanza sul territorio regionale (euro 19.800,00 lordi/anno x 2)	€ 79.200
Missioni, cancelleria, altri materiali	€ 2.000
Spese per raccolta ed analisi dei dati, consulenza Statistica	€ 10.000
Collaborazione con l'Università degli Studi del Molise (Centro di Ricerca e Formazione in Farmacoutilizzazione - CERFU) per il coordinamento tecnico-scientifico del Progetto, per le attività di formazione e per le azioni di informazione e divulgazione.	€ 86.000