



ISTISAN CONGRESSI 24 | C6

ISSN: 0393-5620 (cartaceo) • 2384-857X (online)

XXXIII Seminario Nazionale

La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10 dicembre 2024

A cura di
R. Da Cas, P. Ruggeri e S. Spila Alegiani

The bottom of the page features several thick, wavy, horizontal lines in a dark red color, creating a decorative border.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

XXXIII Seminario Nazionale

**La valutazione dell'uso
e della sicurezza dei farmaci:
esperienze in Italia**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 10 dicembre 2024

RIASSUNTI

A cura di
Roberto Da Cas, Paola Ruggeri e Stefania Spila Alegiani
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
24/C6

Istituto Superiore di Sanità

XXXIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 dicembre 2024. Riassunti.

A cura di Roberto Da Cas, Paola Ruggeri e Stefania Spila Alegiani
2024, v, 104 p. ISTISAN Congressi 24/C6

Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del trentatreesimo Seminario di Farmacoepidemiologia. Il Seminario si articola in tre sessioni: nella prima saranno presentati contributi sull'uso e all'appropriatezza dei farmaci nella popolazione, la seconda sarà dedicata alla valutazione della sicurezza dei farmaci, mentre nella terza si affronterà il tema del trattamento di dati sanitari per la ricerca scientifica e gli studi di farmacoepidemiologia.

Parole chiave: Farmacoepidemiologia, Uso dei farmaci, Appropriatezza, Farmacovigilanza, Privacy

Istituto Superiore di Sanità

XXXIII National Workshop. Drug use and safety: Italian experiences. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 10, 2024. Abstract book.

Edited by Roberto Da Cas, Paola Ruggeri and Stefania Spila Alegiani
2024, v, 104 p. ISTISAN Congressi 24/C6 (in Italian)

This book includes the abstracts that will be presented during the thirty-third National Workshop of Pharmacoepidemiology. The Seminar is organized in three sessions: in the first session studies on drug use and appropriateness in the general population will be presented, the second session will focus on evaluation of drug safety, while the third will address the processing of health data for scientific research and pharmacoepidemiology studies.

Key words: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Appropriateness, Pharmacovigilance, Privacy

Per informazioni su questo documento scrivere a: paola.ruggeri@iss.it

Il rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Da Cas R, Ruggeri P, Spila Alegiani S (Ed.). *XXXIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 10 dicembre 2024. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2024 (ISTISAN Congressi 24/C6).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

Direttore Responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Redazione: *Patrizia Mochi e Cristina Gasparrini*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2024

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	v
Riassunti	1
Indice degli autori	101

PROGRAMMA

Martedì 10 dicembre 2024

09.45 Saluto di benvenuto

Rocco Bellantone
Presidente ISS

Patrizia Popoli,
Direttore CNRVF

Presentazione del Convegno
Francesca Menniti Ippolito

Prima sessione

USO E APPROPRIATEZZA DEI FARMACI

Moderatori: **Mariangela Rossi, Roberto Da Cas**

10.20 *Utilizzo di farmaci biologici per malattie infiammatorie immuno-mediate in pediatria*

Chiara Bellitto

10.40 *Psoriasi e farmaci biologici: stima dell'aderenza da banche dati amministrative toscane tramite modelli Group-based trajectory modeling*

Giorgio Limoncella

11.00 *Protocolli per il buon uso degli antibiotici in Comunità: esperienza dell'Azienda USL di Reggio Emilia*

Sergio Mezzadri

11.20 *Metodo alternativo all'uso della DDD per stimare la durata di una dispensazione: la waiting time distribution*

Sabrina Giometto

11.40 *Uso dei farmaci antidiabetici tra le persone di diversa nazionalità afferenti al poliambulatorio Caritas di Roma*

Arianna Annunziata

12.00 *Nuove opzioni terapeutiche in oncologia ed equità di accesso alle cure*

Francesco Perrone

Seconda sessione

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI FARMACI

Moderatori: **Felice Musicco, Stefania Spila Alegiani**

- 12.40 *Epidemiologia del Virus Respiratorio Sinciziale in Italia*
Patrizio Pezzotti
- 13.00 *Nirsevimab per la profilassi del virus respiratorio sinciziale:
scenari di intervento nella Regione Lazio*
Valeria Belleudi
- 13.20 Pausa pranzo
- 14.20 *Informazione scientifica indipendente in Italia: il progetto COSisiFA*
Ugo Moretti
- 14.40 *Uso di Agonisti del Recettore del Glucagone-Like Peptide-1
e Tumori Gastrointestinali*
Daniele Piovani
- 15.00 *Anomalie di imaging legate all'amiloide (aria) e anticorpi monoclonali
per il trattamento dell'Alzheimer: analisi dei casi mediante "Openvigil 2.1"*
Giuseppe Marano

Terza sessione

TRATTAMENTO DI DATI SANITARI PER LA RICERCA SCIENTIFICA E GLI STUDI DI FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Moderatore: **Claudio Villanacci, Sarah Masato**

- 15.30 *Disciplina sulla data protection in sanità e la gestione dei dati sanitari*
Luigi Montuori
- 16.00 *Come conciliare la generazione di RWE con la protezione dati sensibili in ambito
farmacoepidemiologico*
Gianluca Trifirò
- 16.20 *Trattamento dei dati per finalità di ricerca tra anonimizzazione e
pseudonimizzazione*
Luigi Recupero
- 16.40 *Uso dei dati "real world" per la ricerca in sanità pubblica*
Graziano Onder
- 17.00 Discussione
- 17.30 Chiusura del Convegno

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi presentati al XXXIII Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”. Tra questi alcuni di particolare interesse sono stati selezionati per una presentazione orale e sono indicati con la lettera O prima del titolo, mentre le lettere PO indicano i poster selezionati per una breve presentazione orale.

Per comodità di consultazione gli abstract sono presentati in ordine alfabetico del primo autore. Alla fine del lavoro è comunque incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

Riassunti

FARMACOVIGILANZA IN PEDIATRIA: 6 ANNI DI ESPERIENZA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA SARDEGNA

Ambu Giovanni (a,b), Cau Emanuela Elena (a,b), Melis Silvia (a,b), Mura Guendalina (a,b), Pitzeri Fiorella (c), Puddu Enrica Maria (a,b), Stochino Maria Erminia (b,d), Deidda Arianna (b,d)
(a) *Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Dipartimento Scienze Biomediche, Università degli Studi, Cagliari*
(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Sardegna, Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari*
(c) *Università degli Studi, Verona*
(d) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari*

Introduzione. Le reazioni avverse ai farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica, necessitano di una valutazione specifica, infatti, differiscono, rispetto al resto della popolazione, per frequenza, natura, severità e presentazione. La segnalazione spontanea è uno strumento di farmacovigilanza indispensabile, se non l'unica fonte di informazioni sulle reazioni avverse verificatesi nella popolazione pediatrica nel periodo successivo alla fase di autorizzazione dei farmaci. Scopo del lavoro è valutare l'aderenza alle più recenti linee guida europee per una buona pratica di Farmacovigilanza nella popolazione pediatrica, attraverso l'esame delle schede di segnalazione di reazione avversa della Regione Sardegna, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Metodi. Abbiamo considerato le schede inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 08/11/2018 e il 30/06/2024 filtrate per: regione (Sardegna), fascia di età pediatrica e sesso, considerando i farmaci sospetti o interagenti. Per ogni scheda è stato considerato: *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*, principio attivo, codice segnalazione, codice *EudraVigilance*, forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazione, reazione avversa, gravità, tempo di insorgenza della reazione avversa dall'inizio della terapia, qualifica della fonte, esito, peso, altezza, tipo report, Azienda Sanitaria di pertinenza. L'aderenza alle linee guida europee è stata valutata per la presenza delle variabili: età al momento della reazione, forma farmaceutica, durata dell'esposizione prima della comparsa della reazione avversa, indicazione, peso e altezza al momento della reazione. Il risultato finale è stato espresso in percentuale della variabile in esame rispetto la numerosità campionaria.

Risultati. Il campione iniziale era costituito da 383 schede; 127 sono state escluse perché l'età non era definita. Nello studio, sono state incluse 256 schede (239 da Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 17 da *EudraVigilance*). Le reazioni avverse segnalate sono state 903 considerando la gerarchia *MedDRA Preferred Terms*, 1.006 utilizzando la gerarchia *Lowest Level Term*. Considerando le schede, non è indicata: nel 38,3% la forma farmaceutica, nel 14,4% la via di somministrazione, nel 9,4% l'indicazione terapeutica, nel 60,5% l'altezza, nel 53,5% il peso, nel 8,2% non è possibile conteggiare la durata dell'esposizione; il 69,5% deriva da segnalazioni spontanee.

Conclusioni. La maggior parte delle schede deriva da segnalazione spontanea, come nella popolazione adulta. È evidente, da parte dei segnalatori, l'attenzione ai campi obbligatori (forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazione terapeutica) rispetto agli altri (peso, altezza), rendendo problematico lo sviluppo di una fotografia esatta del comportamento del farmaco nel mondo reale. Questo suggerisce l'importanza di adattare la scheda, individuando nuove variabili obbligatorie, specifiche basate sull'eterogeneità della popolazione pediatrica.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE IN PERSONE CON ETÀ SUPERIORE A 80 ANNI NEL SISTEMA VIGIERBE

Annunziata Arianna, Da Cas Roberto, Menniti Ippolito Francesca, Marano Giuseppe, Ippoliti Ilaria
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. I prodotti di origine naturale sono ritenuti erroneamente sicuri perché “naturali” e il potenziale pericolo derivante dal loro utilizzo molto spesso è sottovalutato anche dagli anziani che generalmente assumono diversi farmaci (politerapia), determinando un possibile aumento del rischio di Reazioni Avverse (RA). Obiettivo del presente studio è stato valutare le segnalazioni di RA nella popolazione 80+ anni associati agli integratori di origine naturale.

Metodi. Attraverso il Sistema Italiano di Fitosorveglianza, coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità, che consente la raccolta online delle segnalazioni spontanee di sospette RA a prodotti di origine naturale tramite la piattaforma “Vigierbe” (www.vigierbe.it), sono state analizzate le segnalazioni pervenute dal 1° gennaio 2002 al 15 ottobre 2024. Sono state descritte le caratteristiche demografiche dei soggetti e le RA codificate secondo il dizionario della terminologia medica standardizzata MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Risultati. Nel periodo in studio sono stati raccolti 171 report, per un totale di 209 RA. Il 54,4% delle segnalazioni è stato effettuato da cittadini (93), il 27,5% da professionisti sanitari (47) e il 18,1% da case farmaceutiche (31). L’età mediana dei soggetti coinvolti era di 84 anni (*range* interquartile 82-88). Le segnalazioni hanno riguardato prevalentemente donne (112 casi; 66%) mentre gli uomini rappresentavano il 34% (58), in un caso il sesso non era riportato. In 29 report (17%) sono state segnalate RA gravi, e in 16 casi (55%) hanno determinato un prolungamento dell’ospedalizzazione. Le RA segnalate erano relative principalmente a disturbi gastro-intestinali (28,7%, 60), cute e tessuto sottocutaneo (14,8%, 31), patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (14,8%, 31), esami diagnostici (12%, 25) e sistema nervoso (10,5%, 22). Nel 62,5% delle segnalazioni (107) è indicata l’assunzione di un farmaco concomitante; in particolare, nel 48,5% (83) è indicata l’associazione ad integratori e nel 14% (24) ad altri prodotti di origine naturale (prodotti erboristici, fitoterapici, alimenti, galenici e preparazioni magistrali). Le sostanze riportate con maggior frequenza nella composizione dei prodotti oggetto di segnalazione erano: vitamine A, C, D, E e del gruppo B (21,7%), magnesio (16,4%), potassio (11,7%), cannabis (6,5%) e acido α -lipoico (4,7%). Le suddette sostanze erano riportate in associazione ad altri ingredienti, mentre quelle più frequentemente riportate come unico componente erano la cannabis, l’acido α -lipoico e la *serenoa repens*. L’esito delle reazioni è stato “guarigione completa” in 85 casi, “miglioramento” in 25 casi, “guarito con complicazioni” in 7 casi, “non guarito” in 14 casi e “decesso” in 4 casi. L’esito non era noto in 36 casi.

Conclusioni. Il rischio di RA a prodotti di origine naturale è una questione non trascurabile a livello clinico, per la loro possibile severità. Infatti, esse talvolta possono mettere a rischio la vita del paziente, soprattutto se anziano e in politerapia, con ricadute a livello sanitario per i costi di ospedalizzazione e la cura dei pazienti. Il Sistema Italiano di Fitosorveglianza ad oggi è l'unico strumento che permette di ottenere informazioni sui possibili rischi associati all'uso di integratori, ma sono necessari ulteriori sforzi per migliorare la qualità delle informazioni raccolte.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E D'USO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA IN UN'AZIENDA SANITARIA DEL LAZIO

Arenare Loredana, di Manno Gianluca, Vellucci Angela, Ammendola Debora, di Manno Stefano
Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale e Integrativa, Asl, Latina

Introduzione. Il monitoraggio della Spesa Farmaceutica Convenzionata in una ASL del Lazio ha rivelato che nel 2023 gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP - ATC A02BC) si sono confermati tra i farmaci più prescritti e più onerosi per il Sistema Sanitario Regionale (SSR). Le Determinazioni Regione Lazio G06036/2023 e G11074/2023 hanno stabilito per questa classe di farmaci, oltre ad un target farmaco-economico, un target di appropriatezza prescrittiva basato sull'adesione alle Note AIFA 1 e 48. Al fine di promuovere una maggiore appropriatezza d'uso degli IPP, la ASL ha posto in essere una serie di azioni di *governance* mirate alla rivalutazione delle indicazioni terapeutiche rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale e delle politerapie, considerato che nel 2023 166.186 pazienti hanno assunto più di cinque farmaci.

Metodi. I valori dei consumi degli IPP sono stati estrapolati dal *data warehouse* regionale e dal sistema Tessera Sanitaria e analizzati nel dettaglio. Le azioni di *governance* adottate sono consistite nella messa a disposizione di reportistica per singolo Medico di Medicina Generale (MMG) come strumento di autoanalisi, nell'attività di audit e nella verifica dei comportamenti prescrittivi in sede di CAPI (Commissioni Appropriatezza Prescrittiva Interdistrettuali). Le criticità emerse da tali attività hanno portato all'ideazione e all'attuazione di un percorso di formazione/informazione attiva rivolto a tutti i MMG della ASL.

Risultati. Dall'analisi effettuata sui dati estrapolati dalle prescrizioni farmaceutiche in SSR, è emerso che il numero di pazienti trattati nel 2023 è stato inferiore rispetto al 2022 del 13,82%. Tale diminuzione è stata registrata sia per i pazienti in trattamento con IPP in Nota AIFA 1, sia per quelli in trattamento con IPP in Nota AIFA 48. Nello specifico è stato rilevato che nel primo caso il numero di pazienti è diminuito del 27% (1.214 in meno), mentre nel secondo caso il numero di pazienti si è ridotto del 22% (1.859 in meno). Anche il numero di pazienti che hanno assunto farmaci che interagiscono con gli IPP (warfarin, levotiroxina, digossina) è notevolmente diminuito.

Conclusioni. Le azioni di *governance* adottate dalla ASL hanno portato non solo alla rivalutazione delle terapie, con particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, ma anche alla decisione di intraprendere un percorso di deprescrizione in caso di prescrizioni ritenute inappropriate. Il monitoraggio delle prescrizioni SSN e la formazione sul campo hanno avuto un impatto significativo sull'impiego in terapia degli IPP, integrando le conoscenze approfondite dei medici prescrittori e incoraggiando un uso più idoneo degli IPP sia in termini di rimborsabilità che di appropriatezza.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE *BRAND* VS BIOSIMILARE: ANALISI DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA TRA NORMATIVA E CANALI DISTRIBUTIVI

Arenare Loredana (a), di Manno Gianluca (a), Vellucci Angela (a), Ammendola Debora (a), di Manno Stefano (a), Viscido Fabio (b)

(a) *Unità Operativa Complessa Farmaceutica Territoriale e Integrativa, Asl, Latina*

(b) *Dipartimento Tutela delle Fragilità, Asl, Latina*

Introduzione. Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) rappresentano una categoria terapeutica ampiamente utilizzata nella pratica clinica e di grande impatto sulla spesa farmaceutica. A causa della complessità normativa che ne regola la prescrizione e l'erogazione, sono farmaci frequentemente oggetto di prescrizioni inappropriate. Le Determinazioni Regione Lazio G06036/2023 e G11074/2023 hanno stabilito come obiettivi per il principio attivo Enoxaparina sodica il raggiungimento rispettivamente per la Convenzionata di almeno il 95% di utilizzo del biosimilare rispetto al *brand* e per la Distribuzione Per Conto (DPC) l'utilizzo per almeno il 70% del biosimilare a miglior rapporto costo/unità posologiche. Allo scopo di promuovere una maggiore appropriatezza d'uso di tale farmaco, la ASL ha posto in essere una serie di azioni di *governance* che hanno guidato i medici prescrittori nella valutazione e nella scelta del canale distributivo corretto in relazione alle indicazioni terapeutiche delle EBPM.

Metodi. È stata condotta l'analisi di spesa e prescrizione del principio attivo Enoxaparina sodica (B01AB05) nel periodo di riferimento anno 2022-2023 utilizzando le piattaforme regionali *Data Warehouse* (DWH) e Distinta Contabile Regionale Online (DCR Online) sul flusso della spesa farmaceutica convenzionata (Flusso SSN) e della Distribuzione Per Conto (Flusso DPC). Tra le azioni di *governance* messe in campo, quali la messa a disposizione di reportistica specifica come strumento di autoanalisi, l'attività di audit per singolo MMG e la verifica dei comportamenti prescrittivi nelle Commissioni per l'Appropriatezza Prescrittiva Interdistrettuali, è stato intrapreso un importante progetto di formazione/informazione diretto a tutti i Medici di Medicina Generale e Specialisti dell'Azienda e dedicato alle EBPM.

Risultati. Dal confronto della spesa netta anno 2022/2023 i dati testimoniano un'importante riduzione del consumo di Enoxaparina sodica con un risparmio calcolato di 362.454,22 €. In termini di percentuale di spesa netta, l'utilizzo del farmaco *brand* è diminuito rispettivamente del 59,64% e del 45,70% sui canali SSN e DPC. Parallelamente, anche in termini di *Defined Daily Dose* (DDD) il farmaco *brand* ha registrato una riduzione del 58,82% sulle prescrizioni nel canale della convenzionata e del 44,61% su quelle in DPC.

Conclusioni. Le azioni di *governance* adottate dalla ASL hanno avuto un forte impatto sul comportamento prescrittivo di MMG e Specialisti. Con l'obiettivo di ottimizzare le prescrizioni e di riallineare i valori alla media regionale è stata richiamata l'attenzione sull'utilizzo del farmaco biosimilare rispetto al *brand*, sulla compilazione della Scheda Regionale per Enoxaparina *branded* a maggior costo da parte degli specialisti e sulla scelta del canale distributivo corretto.

CORRELAZIONE TRA USO DI ANTITROMBOTICI E RISCHIO DI SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

Argirò Clizia (a), Saullo Francesca (b), Salerno Valentina (b), Mascaro Angela (b), Daniele Eugenia (b), Costantino Laura (c)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Renato Dulbecco, Presidio Pugliese De Lellis, Catanzaro*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia e Tossicologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è molto elevato nei pazienti anziani, soprattutto a causa del cospicuo consumo di anticoagulanti ed antiaggreganti piastrinici, appartenenti entrambi alla classe terapeutica degli antitrombotici. Studi di letteratura evidenziano che, tale rischio è più alto in pazienti che assumono contemporaneamente combinazioni di anticoagulanti ed antiplastrinici, rispetto alla monoterapia e, questo, è stato associato ad un aumento delle ospedalizzazioni. Al fine di valutare il potenziale rischio di sanguinamento gastrointestinale correlato all'utilizzo di antitrombotici ed alle possibili interazioni tra antiplastrinici ed anticoagulanti, il personale farmacista di un'Azienda Ospedaliera del Sud d'Italia, durante un'indagine retrospettiva effettuata nel reparto di Geriatria, ha analizzato le terapie dei pazienti anziani ricoverati.

Metodi. Attraverso la consultazione delle cartelle cliniche, è stata esaminata la terapia farmacologica effettuata dai pazienti al momento del ricovero. Il periodo considerato va dal 01/08/2023 al 31/10/2023. Le eventuali interazioni sono state analizzate utilizzando la piattaforma INTERCheck-WEB® e i dati sono stati raccolti ed elaborati mediante Excel®.

Risultati. I pazienti ricoverati sono stati 261 (130 donne e 131 uomini; età media 83,4 anni). Dall'analisi dei trattamenti, 24 soggetti (9,2%) risultavano in terapia con un'associazione che comporta sanguinamenti del tratto gastrointestinale e, tra questi, nel 95,8% dei casi (23 pazienti), l'interazione è stata determinata da un farmaco antitrombotico. Inoltre, è risultato rilevante il rischio determinato dalla co-somministrazione di più antitrombotici in quanto, tra i 24 pazienti a rischio, nel 41,7% dei casi l'interazione è stata causata dall'assunzione contemporanea di sostanze appartenenti alla classe terapeutica degli antitrombotici. Sono stati identificati due casi di sanguinamento gastrointestinale che hanno determinato l'ospedalizzazione e, tali eventi, sono stati successivamente segnalati come sospette reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction, ADR*). Nel primo caso, un uomo di 86 anni è giunto in pronto soccorso per episodio di melena e rettorragia; la reazione è stata segnalata come sospetta reazione avversa a prednisone, acetilsalicilato di D,L lisina, clopidogrel ed enoxaparina; il secondo paziente (uomo, 84 anni) è stato ricoverato per incremento dei valori dell'*International Normalized Ratio* (2,92; range di riferimento >0,80-1,20<), anemia e melena, segnalata come sospetta reazione avversa a warfarin.

Conclusioni. Dall'analisi condotta emerge che gli antitrombotici contribuiscono in modo significativo ad aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale, soprattutto quando antiplastrinici ed anticoagulanti vengono assunti contemporaneamente. A tal proposito, il farmacista ospedaliero, in quanto esperto del farmaco, può supportare i clinici nell'identificare le interazioni più gravi e clinicamente rilevanti, contribuendo così a garantire una maggiore sicurezza per i pazienti.

STUDIO RETROSPETTIVO IN UN REPARTO DI GERIATRIA: ANALISI DI FARMACOVIGILANZA

Argirò Clizia (a), Saullo Francesca (b), Salerno Valentina (b), Mascaro Angela (b), Daniele Eugenia (b), Costantino Laura (c)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Renato Dulbecco, Presidio Pugliese De Lellis, Catanzaro*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia e Tossicologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. Gli anziani rappresentano una categoria di pazienti complessa a causa dell'alta prevalenza di multimorbilità e co-morbilità, della politerapia e dei cambiamenti fisiologici (riduzione della funzionalità d'organo, modificazioni della composizione corporea, ecc.), che possono alterare la farmacocinetica/farmacodinamica delle terapie e che rendono la popolazione geriatrica estremamente suscettibile al rischio d'insorgenza di reazioni avverse a farmaco (*Adverse Drug Reaction, ADR*). L'osservazione continua ed il coinvolgimento del farmacista ospedaliero nel monitoraggio delle terapie può aiutare il personale sanitario nell'identificazione delle sospette reazioni avverse a farmaco. L'obiettivo della nostra indagine è stato quello di analizzare le terapie nel reparto di Geriatria di un'Azienda Ospedaliera del sud d'Italia, al fine di evidenziare i rischi della politerapia, identificare eventuali reazioni avverse a farmaco ed analizzare le conseguenze di tali reazioni, in particolare se abbiano determinato l'ospedalizzazione o prolungato la degenza.

Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 261 pazienti ricoverati dal 01/08/2023 al 31/10/2023; durante l'analisi delle terapie, il personale farmacista ha identificato le reazioni avverse e valutato se la criticità individuata potesse essere correlata alla somministrazione di uno o più medicinali. Per la segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaco ci si è serviti della Scheda di Segnalazione AIFA per Operatore Sanitario.

Risultati. Le sospette reazioni avverse a farmaco segnalate ed inserite dal Responsabile di Farmacovigilanza in Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state 13; il 61,5% ha riguardato gli uomini ed il 38,5% le donne; il 53,8% delle reazioni è stato ritenuto grave, in quanto ha causato l'ospedalizzazione o prolungato il ricovero e la risoluzione completa dei sintomi si è ottenuta in 9 casi (69,2%). Le reazioni gravi che hanno causato l'ospedalizzazione sono state: melena, anemia ed incremento dell'*International Normalized Ratio*, melena e rettorragia, iponatriemia, bradicardia sinusale, anuria e scompenso elettrolitico. La maggior parte delle reazioni avverse gravi (85,7%) è stata attribuita all'uso di un singolo farmaco, mentre il 14,3% è stata provocata dalla co-somministrazione di più medicinali.

Conclusioni. Secondo fonti letterarie, le reazioni avverse ai medicinali incidono considerevolmente sulle ospedalizzazioni negli anziani e, a tal proposito, durante il nostro lavoro abbiamo constatato che poco più della metà delle sospette reazioni segnalate sono state motivo di ricovero/prolungamento della degenza. A causa della complessità del paziente geriatrico e delle molteplici terapie, è spesso difficile stabilire una correlazione tra un effetto

collaterale ed un farmaco specifico. In questo contesto, il farmacista ospedaliero rappresenta la figura sanitaria più qualificata per supportare medici ed infermieri nell'identificazione e segnalazione di reazioni avverse.

◉ NIRSEVIMAB PER LA PROFILASSI DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE: SCENARI DI INTERVENTO NELLA REGIONE LAZIO

Belleudi Valeria, Servadio Michela, Finocchietti Marco, Addis Antonio
Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Asl Roma 1, Roma

Introduzione. L'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è una delle principali cause di malattia respiratoria nei bambini nei primi anni di vita, con un impatto significativo sui ricoveri e sui costi sanitari. La recente introduzione del nirsevimab, un nuovo anticorpo monoclonale approvato per la profilassi del VRS, ha avviato un dibattito sull'opportunità di estendere la prevenzione, che fino a oggi, attraverso l'uso del palivizumab, era riservata a specifiche categorie considerate a rischio, a tutti i neonati. Il presente studio, integrando i dati di letteratura e *real-world*, valuta diversi scenari di intervento per la profilassi nella Regione Lazio, con particolare attenzione alla popolazione da trattare, ai costi e ai ricoveri attesi.

Metodi. Utilizzando i dati dei sistemi informativi sanitari regionali, sono stati identificati tutti i ricoveri per infezione da RSV (ICD-9-CM: 079.6; 466.11; 480.1) in bambini di età compresa tra 0 e 2 anni nel periodo 2018-2024. Sono state analizzate le caratteristiche della popolazione ricoverata e relativi fattori di rischio. Sulla base di questi dati, e tenendo conto dell'efficacia del nirsevimab sono stati ipotizzati diversi scenari di intervento [popolazione da trattare (P); costi stimati (C); ricoveri attesi (R)]. Per ogni scenario, sono stati inoltre valutati i risparmi associati alla riduzione dell'uso di palivizumab e dei ricoveri.

Risultati. Nella Regione Lazio, i dati 2018-2023 mostrano un aumento dei ricoveri per RSV nei bambini sotto i 2 anni, con un picco tra dicembre e febbraio. Le stagioni 2022/2023 e 2023/2024 hanno registrato un aumento significativo dei ricoveri rispetto al periodo pre-COVID-19, mentre i ricoveri per altre infezioni respiratorie sono rimasti stabili. Nelle ultime due stagioni, il numero medio di ricoveri per VRS in bambini sotto un anno è stato di 1.016, con un costo medio di circa 2.797.050 €. Tra i ricoveri registrati nei bambini con 0-5 mesi di età, l'85,5% riguardava nati tra settembre e marzo. Sono stati ipotizzati tre scenari di intervento: 1) prevenzione universale per tutti i neonati [P=29.314; C=6,7 milioni di euro; R=305]; 2) prevenzione per la popolazione a rischio, riservata ai bambini più vulnerabili (P=1.295; C=297.850 €; R=1.107); 3) prevenzione epidemica mirata per neonati a rischio e bambini nati durante la stagione (P=19.760; 4,5 milioni di euro; R=399). Gli interventi potrebbero ridurre significativamente i ricoveri, con impatti sanitari ed economici variabili in base allo scenario scelto.

Conclusioni. L'analisi dei dati *real-world*, integrata con le stime di efficacia presenti in letteratura, consente di identificare diverse strategie di prevenzione per il VRS e di valutarne l'impatto in termini di popolazione, sostenibilità economica e riduzione dei ricoveri.

UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI PER MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE IN PEDIATRIA

Bellitto Chiara (a), Soardo Federica (a), Ingrasciotta Ylenia (a), Spini Andrea (a), L'Abbate Luca (a), Mathieu Clément (a), Pellegrini Giorgia (a), Carollo Massimo (a), Gallizzi Romina (b), Leoni Olivia (c), Mazzone Arianna (d), Ancona Domenica (e), Stella Paolo (e), Cavazzana Anna (f), Scapin Angela (f), Lopes Sara (g), Belleudi Valeria (g), Ledda Stefano (h), Carta Paolo (h), Rossi Paola (i), Ejlli Lucian (i), Sapigni Ester (j), Puccini Aurora (j), Scarpelli Rita Francesca (l), De Sarro Giovambattista (l), Tuccori Marco (m), Gini Rosa (n), Allotta Alessandra (o), Addario Pollina Sebastiano (o), Bucaneve Giampaolo (p), Mangano Antea Maria Pia (g), Balducci Francesco (g), Sorrentino Carla (r), Senesi Ilenia (s), Costa Giorgio (t), Urru Silvana Anna Maria (t), Campomori Annalisa (t), Trama Ugo (u), Bernardi Francesca Futura (v), Da Cas Roberto (w), Spila Alegiani Stefania (w), Massari Marco (w), Trifirò Gianluca (a)

(a) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*

(b) *Unità Pediatrica, Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(c) *Centro Regionale Farmacovigilanza e Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Lombardia, Milano*

(d) *Azienda Regionale per l'Innovazione e gli Acquisti S.p.A, Milano*

(e) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia, Bari*

(f) *Azienda Zero, Regione Veneto, Padova*

(g) *Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Asl Roma I, Roma*

(h) *Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari*

(i) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste*

(j) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(k) *Dipartimento Salute e Welfare, Regione Calabria, Catanzaro*

(l) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(m) *Unità Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Ospedale Universitario, Pisa*

(n) *Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze*

(o) *Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia, Palermo*

(p) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Umbria, Perugia*

(q) *Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona*

(r) *Ufficio Monitoraggio Spesa Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Abruzzo, Pescara*

(s) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo, Teramo*

(t) *Unità Farmacia Ospedaliera, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

(u) *Unità Farmaceutica Regionale, Regione Campania, Napoli*

(v) *Dipartimento di Farmacologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli*

(w) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. L'introduzione di farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento delle malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID, *Mediated Inflammatory Diseases*) in pediatria, soprattutto in ambito reumatologico, gastroenterologico e dermatologico, sebbene le evidenze nella pratica clinica rimangano limitate. L'obiettivo di questo studio di farmacoutilizzazione è valutare l'uso di farmaci biologici approvati in pazienti pediatrici affetti da malattie infiammatorie immuno-mediate negli anni 2010-2023, utilizzando i dati del *network* distribuito multiregionale del progetto VALORE.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i dati di 14 regioni italiane che tramite TheShinISS hanno elaborato a livello locale i dati amministrativi trasformati in *common data model* e condiviso dataset anonimizzati. Come coorte di studio sono stati selezionati gli utilizzatori prevalenti dei farmaci biologici nelle IMID e di età <18 anni. Successivamente, sono stati individuati gli utilizzatori incidenti (nessun utilizzo di farmaco biologico nell'anno precedente la data di inizio *follow-up*). È stata calcolata la prevalenza d'uso dei farmaci biologici al 2022, stratificata e aggiustata per anno di calendario, sesso, e classe d'età. È stata poi effettuata un'analisi descrittiva degli utilizzatori incidenti, stratificata per classe d'età (1-5, 6-11, 12-17) ed infine è stata calcolata la persistenza al trattamento per le indicazioni d'uso più frequenti.

Risultati. Dal 2010 al 2023, nelle 14 regioni italiane, sono stati identificati 7.836 utilizzatori pediatrici di farmaci biologici. Di questi, 6.224 (79,4%) erano utilizzatori incidenti. La prevalenza d'uso annuale è cresciuta negli anni ed è risultata costantemente più elevata tra le femmine (da 14,8 a 71,1 per 100.000 abitanti) rispetto ai maschi, e tra gli adolescenti (da 14,6 a 106,9 per 100.000 abitanti) rispetto ai bambini. Tra gli utilizzatori incidenti, quasi due terzi erano adolescenti (61,8%) e la maggior parte erano femmine (F/M: 1,2). L'artrite idiopatica giovanile (2.238, 36,0%) e le malattie infiammatorie croniche intestinali (2.234, 35,9%) sono state le indicazioni d'uso più riportate. La maggior parte dei soggetti con artrite idiopatica giovanile ha iniziato il trattamento con etanercept (50,8%) o adalimumab (40,1%), mentre i soggetti con malattie infiammatorie croniche intestinali utilizzavano principalmente infliximab (55,0%) o adalimumab (44,3%). Durante il primo anno, più del 70% dei soggetti con artrite idiopatica giovanile e circa il 60% di soggetti con malattie infiammatorie croniche intestinali era ancora persistente al trattamento.

Conclusioni. L'utilizzo di farmaci biologici tra pazienti pediatrici affetti da malattie infiammatorie croniche immuno-mediate è fortemente aumentato nell'ultimo decennio. È necessario implementare un monitoraggio di larga scala a lungo termine. Le reti distribuite di banche dati amministrative regionali rappresentano uno strumento idoneo per tale scopo.

ANALISI FARMACOECONOMICA DELLO SWITCH DA BRAND A GENERICO IN UN'AZIENDA SANITARIA LOCALE: L'ESEMPIO DI PIRFENIDONE

Brunelli Maria Laura, Papini Gloria, Savoia Martina, Bartolini Fausto
Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Usl Umbria 2, Terni

Introduzione. A seguito della scadenza del brevetto di pirfenidone *brand* che ha comportato l'immissione in commercio di pirfenidone equivalente, con procedura pubblica di acquisto regionale, ad aprile 2023, è stato aggiudicato e messo a disposizione nella nostra ASL, il medicinale equivalente in tutti i confezionamenti disponibili sul mercato (63 compresse e 252 compresse da 267 mg e 84 compresse da 801 mg). Pertanto, abbiamo iniziato ad erogare a tutti i pazienti naive o già in terapia con il rispettivo farmaco *brand*, l'equivalente aggiudicato. Obiettivo del lavoro è quantificare il risparmio economico derivante dall'acquisto del farmaco equivalente presso la nostra azienda.

Metodi. Sono stati raccolti i dati delle prescrizioni dei pazienti residenti nel territorio ASL dai Flussi del File F, estrapolati per l'ATC L04AX05. Sono stati confrontati i consumi e la spesa del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (comprensiva di IVA) del semestre 01/07/22-31/12/22 per pirfenidone *brand* versus il semestre 01/07/23-31/12/23 per il pirfenidone equivalente.

Risultati. In entrambi i periodi di analisi, sono stati considerati 37 pazienti in terapia con pirfenidone. Nel semestre 01/07/22-31/12/22, sono state erogate 21.462 Unità Posologiche (UP) del farmaco *brand* (7.308 UP di pirfenidone 267 mg da 252 compresse e 378 UP da 63 compresse, 13.776 di pirfenidone 801 mg 84 compresse) per una spesa totale di 347.636,32 € ed un costo medio paziente di 9.395,58 €. Nel semestre dell'anno successivo, dall'erogazione di 18.249 UP di pirfenidone equivalente (2.520 UP di pirfenidone 267 mg da 252 compresse e 945 UP da 63 compresse, 14.784 UP di 801 mg 84 compresse), si è generata una spesa complessiva di 16.348,71 € per un costo medio paziente pari a 441,86 €. L'utilizzo del farmaco generico al posto del *brand* di pirfenidone ha generato un risparmio economico per l'ASL di 331.287,60 € per una riduzione della spesa del 95%, che proiettato su base annua è stimabile in 662.575,21 €.

Conclusioni. I medicinali equivalenti rappresentano un'opportunità irrinunciabile per la sostenibilità del SSN, in particolare, quando ci si riferisce a molecole ad alto costo acquistate dalle strutture pubbliche come nel caso del pirfenidone, essi possono generare un notevole risparmio economico garantendo al contempo gli stessi requisiti di efficacia, qualità e sicurezza del medicinale di riferimento. Il presente lavoro evidenzia come l'implementazione nella pratica clinica di farmaci equivalenti si riveli strategica nel contenere la spesa farmaceutica SSN e liberare risorse economiche da investire nell'ingresso di nuovi medicinali destinati a eradicare patologie a oggi incurabili.

PREVENZIONE PRIMARIA CONTRO IL CANCRO DELLA CERVICE UTERINA ED ALTRE MALATTIE HPV CORRELATE: ANALISI DEL TREND DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN UN'AZIENDA SANITARIA LOCALE

Brunelli Maria Laura, Papini Gloria, Savoia Martina, Bartolini Fausto
Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Usl Umbria 2, Terni

Introduzione. Una delle strategie adottate nel 2020 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, per accelerare il processo di eliminazione del cancro della cervice uterina considerato un problema sanitario mondiale, riguarda la prevenzione primaria attraverso la vaccinazione contro il papillomavirus (*Human Papilloma Virus*, HPV). In accordo al Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025, presso la nostra ASL, è prevista l'offerta del ciclo vaccinale anti-HPV al compimento dell'11° anno di vita per entrambi i sessi. L'obiettivo del presente studio è la valutazione del consumo del vaccino anti-HPV negli ultimi tre anni da parte dei centri vaccinali di un ASL, valutando come l'emergenza COVID abbia impattato in modo negativo sull'attività vaccinale anti-HPV.

Metodi. Il periodo di tempo selezionato va dal 01.01.2020 al 31.12.2023. I dati di consumo sono stati estrapolati dal gestionale aziendale di magazzino ed elaborati per ciascun anno in esame per l'ATC J07BM03-Vaccino anti-HPV.

Risultati. Dall'analisi emerge che nel periodo in studio sono state erogate 23.817 dosi del vaccino anti-HPV 9 valente. Nel dettaglio sono state erogate: 955 dosi nel 2020, 6.833 nel 2021, 7.337 nel 2022 e 8.692 nel 2023. Il maggior incremento dei consumi si registra nel 2021 vs 2020 con il +615%. Nel 2022 vs 2021 si nota una variazione pari al +7%. Nel 2023 si registra un incremento del 18% rispetto al 2022. L'analisi evidenzia come dal 2020 vi sia un progressivo aumento dei consumi del vaccino anti-HPV, fino ad arrivare nel 2023 in cui si registra un incremento del 810% vs 2020.

Conclusioni. Uno strumento importante per la prevenzione primaria del cancro alla cervice uterina è rappresentato dalla vaccinazione contro l'HPV. Il calo di adesione del 2020 è riconducibile al forte impatto della pandemia sulle attività vaccinali, particolarmente marcato nei confronti delle vaccinazioni di adolescenti. L'analisi mostra come dal 2021, in linea con i dati nazionali, le coperture relative alla vaccinazione HPV della nostra ASL siano in netto miglioramento. Uno degli obiettivi dell'attuale PNPV, è quello di rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate. L'educazione e l'informazione della popolazione attraverso il coinvolgimento attivo del territorio (in particolare Pediatri di Libera Scelta/Medici di Medicina Generale e consultori familiari), degli specialisti e delle società scientifiche, rappresentano il giusto strumento per fornire le adeguate conoscenze in merito alla prevenzione primaria per HPV ed aumentare di conseguenza l'adesione alla vaccinazione.

TERIPARATIDE *ORIGINATOR* VS BIOSIMILARI E GENERICI: CONFRONTO DATI SULL'UTILIZZO E SULLA SPESA FARMACEUTICA CONVENZIONATA IN UNA ASL NEL BIENNIO 2022-2023

Brunelli Maria Laura, Papini Gloria, Savoia Martina, Bartolini Fausto
Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Usl Umbria 2, Terni

Introduzione. Nell'ambito delle terapie farmacologiche per l'osteoporosi, la prescrizione di teriparatide a carico del SSN è limitata alla prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore con determinate condizioni cliniche stabilite dalla Nota AIFA 79. A seguito della perdita di brevetto del farmaco *brand*, sono stati introdotti sul mercato sia i rispettivi biosimilari, prodotti usando la tecnologia del DNA ricombinante, che i farmaci generici, il cui principio attivo è prodotto attraverso un processo di sintesi chimica. Questo studio ha previsto la valutazione dei consumi e dei dati di spesa convenzionata di teriparatide *originator* vs biosimilare/generico nel biennio 2022-2023 in una ASL umbra, al fine di valutare il potenziale risparmio economico ottenuto incentivando l'uso delle formulazioni a costo/terapia più vantaggioso, nel rispetto delle vigenti normative nazionali e regionali.

Metodi. L'analisi è stata condotta estrapolando le prescrizioni relative all'ATC H05AA02 (teriparatide) dal flusso della farmaceutica convenzionata. In seguito, sono stati elaborati i dati di consumo e spesa relativi al 2023 vs 2022.

Risultati. Nel 2022 sono state erogate in convenzionata 321 Unità Posologiche (UP) di farmaci a base di teriparatide, di cui 102 UP di *originator* e 219 UP di farmaci biosimilari e generici. La spesa complessiva sostenuta dall'ASL per i farmaci a base di teriparatide è stata per il 2022 di 117.967,30 €, di cui il 49.970,32 € per l'erogazione del farmaco *originator* (42%) e 67.996,98 € per l'erogazione dei medicinali biosimilari e generici (68%). Nel 2023 invece sono state erogate 34 UP di *originator* (-67% vs 2022) e 226 UP di biosimilari e generici (+4% vs 2022) per una spesa complessiva di 80.813,49 €. Il consumo delle specialità del farmaco generico incrementa del 11,60% rispetto al 2022, ciò ha indotto nel 2023, una riduzione della spesa del 31,5% con un risparmio economico di 37.153,81 €.

Conclusioni. L'introduzione dei farmaci biosimilari e generici rappresenta un'opportunità imprescindibile per la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale e lo sviluppo di un mercato competitivo. L'analisi condotta mostra come l'utilizzo nella pratica clinica di farmaci a costo terapia più vantaggioso, a parità di efficacia e sicurezza, si riveli strategico nel contenimento della spesa farmaceutica e debba essere considerato pertanto uno strumento indispensabile per la gestione delle risorse pubbliche finalizzato a garantire maggiore assistenza nei vari ambiti del Servizio Sanitario Nazionale.

MONITORAGGIO DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E CONTROLLO DELLA SPESA FARMACEUTICA CONVENZIONATA DEI FARMACI A BASE DI MESALAZINA: ESPERIENZA DI UN AZIENDA SANITARIA LOCALE

Brunelli Maria Laura, Papini Gloria, Savoia Martina, Bartolini Fausto
Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Usl Umbria 2, Terni

Introduzione. L'uso terapeutico della mesalazina, così come indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), è previsto per la Colite ulcerosa, Morbo di Crohn e Malattia infiammatoria cronica intestinale non classificabile (*Inflammatory Bowel Disease Unclassified*, IBDU). Pertanto, il trattamento della diverticolite e della malattia emorroidaria sono da ritenersi *off-label* e come tali ne è esclusa la rimborsabilità in fascia A, ai sensi della Legge 94/98 (art. 3, comma 4). Su indicazione della Cabina di Regia regionale per la *governance* della spesa farmaceutica, nel corso del 2022, sono state trasmesse note informative di appropriatezza prescrittiva ai clinici: i medici di medicina generale, gli specialisti ospedalieri e territoriali sono stati richiamati ad attenersi scrupolosamente alle indicazioni di utilizzo approvate e rimborsate dall'Agenzia Italiana del Farmaco e, in quanto appartenenti al Servizio Sanitario Regionale, a concorrere alla razionalizzazione della spesa pubblica. Scopo del presente lavoro è analizzare i consumi e la spesa farmaceutica convenzionata nel territorio ASL, dei farmaci a base di mesalazina prima e dopo gli interventi correttivi aziendali, al fine di valutare come una maggiore attenzione dei clinici all'appropriatezza prescrittiva possa generare un risparmio economico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi. L'analisi è stata condotta estrapolando dal flusso della farmaceutica convenzionata, le prescrizioni per l'ATC A07EC02, spedite nel territorio ASL. In seguito, sono stati elaborati i dati di consumo e spesa dei farmaci a base di mesalazina al fine di effettuare il confronto tra il 2023 ed il 2022.

Risultati. Dall'analisi è emerso che nel 2022, la mesalazina è stata prescritta a 3.340 pazienti per un totale di 23.129 confezioni erogate che hanno indotto ad una spesa netta SSN di 760.979,47 €. Nel 2023, sono stati trattati con mesalazina 3.135 pazienti (-6,14% vs 2022) per un totale di 21.901 confezioni erogate corrispondenti ad una spesa di netta SSN di 719.467,27 €. I risultati mostrano che nel 2023 l'utilizzo delle specialità a base di mesalazina si è ridotto del 5,3% comportando un risparmio di 41.512,20 € pari al -6,14% rispetto al 2022.

Conclusioni. Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e all'interno delle sue indicazioni d'uso. Il lavoro condotto mostra quanto sia importante il costante lavoro dei farmacisti ospedalieri di sensibilizzazione e formazione ai clinici sull'appropriatezza prescrittiva. In un contesto caratterizzato da scarse risorse, l'analisi dell'appropriatezza d'uso dei farmaci rappresenta uno strumento essenziale per allocare ed ottimizzare le risorse disponibili del SSN in maniera efficiente.

ANALISI DI *BUDGET IMPACT* DI OFATUMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE-REMITTENTE NELLA REGIONE UMBRIA

Brunelli Maria Laura, Papini Gloria, Savoia Martina, Bartolini Fausto
Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Usl Umbria 2, Terni

Introduzione. Ofatumumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR) con malattia attiva. L'obiettivo dello studio è quello di svolgere un'analisi di *Budget Impact Analysis* (BIA) finalizzata a valutare l'impatto finanziario del nuovo trattamento per il Servizio Sanitario Regionale umbro, rispetto all'attuale modalità di gestione e cura della SMRR e l'eventuale riduzione dei costi di gestione della patologia.

Metodi. Nella BIA è stato effettuato un confronto tra due scenari di impatto sanitario: uno scenario base, in cui ofatumumab non è ancora disponibile per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR ed un nuovo scenario in cui ofatumumab è stato introdotto nella pratica clinica. L'analisi è stata condotta stimando, in un orizzonte temporale di 3 anni, la proporzione di pazienti affetti da SMRR candidabili al trattamento con la nuova tecnologia. Nella BIA sono stati valorizzati i seguenti costi diretti sanitari: costi di acquisizione del trattamento farmacologico, costi di somministrazione, costi di monitoraggio, costi di gestione degli eventi avversi. Il costo per paziente/anno è stato calcolato sulla base del prezzo *ex-factory* delle singole confezioni, al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati, sulla base della posologia e del numero di somministrazioni secondo scheda tecnica.

Risultati. Per la regione Umbria si stimano un numero di soggetti potenzialmente trattabili con ofatumumab pari a 1 nel primo anno, 23 nel secondo anno e 55 nel terzo anno e un numero di confezioni utilizzate pari a 15 per il primo anno, 342 per il secondo anno e 774 per il terzo anno. La spesa annua netta per il SSN della regione è rispettivamente di 16.955,40 € per il primo anno, 386.583,12 € per il 2 anno e 874.898,64 € per il terzo anno. Nei soggetti con SMRR, lo scenario senza ofatumumab determina un costo complessivo nei 3 anni pari a 17.243.748 € rispetto a 17.216.890 € nello scenario con ofatumumab. Pertanto, dopo l'introduzione di ofatumumab nella pratica clinica, si riscontra un risparmio di spesa pari a 26.859 € (0,16%) per il SSN regionale.

Conclusioni. La valutazione completa di una nuova tecnologia sanitaria non può prescindere anche da una stima della sua efficienza economica. I risultati di questa analisi di *budget impact* confermano la sostenibilità economica dell'uso di ofatumumab per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SMRR. La disponibilità di questa nuova terapia permette di ampliare il panorama delle scelte terapeutiche per la cura della sclerosi multipla senza comportare un aggravio di spesa per il SSN.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEI MONOCLONAL ANTIBODIES ANTI CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE IN UN CENTRO PRESCRITTORE IN ITALIA

Cau Emanuela Elena (a,b), Ambu Giovanni (a,b), Mura Guendalina (a,b), Melis Silvia (a,b), Cherchi Alessandra (c), Chillotti Caterina (c), Pistis Marco (b), Puddu Enrica Maria (a,b), Stochino Maria Erminia (a,c), Deidda Arianna (a,c)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Sardegna, Unità Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari*

(b) *Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Dipartimento Scienze Biomediche, Università degli Studi, Cagliari*

(c) *Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari*

Introduzione. Gli anticorpi monoclonali CGRP (neuropeptide *Calcitonin Gene-Related Peptide*) hanno come bersaglio il CGRP e il suo recettore e, dalla loro prima approvazione nel 2018 da parte dell'*European Medicines Agency*, sono stati utilizzati con successo per il trattamento e la prevenzione dell'emicrania. Finora sono stati approvati quattro anticorpi monoclonali CGRP: erenumab, galcanezumab, fremanezumab ed eptinezumab. Il nostro obiettivo era quello di valutare la sicurezza degli anticorpi monoclonali CGRP in un centro prescrittore in Italia.

Metodi. Abbiamo raccolto i dati di prescrizione presenti nel registro di monitoraggio dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) relativi al Centro Prescrittore dell'Unità di Farmacologia Clinica, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, dal 2021 al 2024, e abbiamo analizzato le sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) segnalate dallo stesso centro prescrittore, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dal 1° luglio 2021 al 14 marzo, 2024.

Risultati. 139 pazienti nel nostro Centro stanno attualmente ricevendo anticorpi monoclonali anti CGRP: 94 sono trattati con erenumab, 52 con fremanezumab e 25 con galcanezumab. L'88,5% dei pazienti sono donne, l'11,5% uomini; L'86,3% ha una diagnosi di emicrania cronica. Dalla prima somministrazione di erenumab nel 2021, sono state prescritte e somministrate 2.429 dosi totali di tutti e tre i farmaci, la maggior parte delle quali coinvolge erenumab. 26 pazienti hanno effettuato almeno un passaggio a un altro anticorpo monoclonale, nell'86,5% dei casi a causa di decisione clinica, nel 12,5% a qualsiasi tossicità. Nel periodo considerato sono state raccolte 27 ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, segnalate dal nostro Centro. Tredici segnalazioni riguardavano erenumab, 9 fremanezumab e 5 galcanezumab. Solo un ADR era grave. La maggior parte delle ADR era associata a erenumab (10 ADR). In questo periodo, la maggior parte delle *System Organ Classes* (SOC) riportate sono state "Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione" (9 ADR, reazioni di ipersensibilità) e "Disturbi gastrointestinali" (6 ADR, per lo più costipazione). L'incidenza delle ADR sul totale delle somministrazioni è dell'1,11%.

Conclusioni. Le reazioni avverse riportate sono in linea con quelle già note nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. La maggior parte delle segnalazioni riguarda le donne, poiché l'emicrania è una condizione prevalentemente femminile. Inoltre, l'anticorpo più somministrato e riportato è stato l'erenumab, che è stato il primo ad essere autorizzato dall'*European Medicines Agency*. Abbiamo riscontrato un basso numero di ADR in relazione al numero totale di somministrazioni, confermando la sicurezza dei tre farmaci.

UTILIZZO DI INTEGRATORI E SOSTANZE NATURALI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI: ANALISI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Cavaliere Giulia, Annunziata Arianna, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Marano Giuseppe, Da Cas Roberto, Menniti Ippolito Francesca
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. L'utilizzo di integratori e sostanze naturali nel corso delle cure delle neoplasie solide e/o oncoematologiche in fase attiva o in remissione riguarda l'80% dei pazienti coinvolti nel trattamento di queste patologie mostrando un notevole aumento nel corso degli anni. Parallelamente, un crescente interesse da parte della comunità scientifica si evince anche dal numero crescente delle pubblicazioni sul tema a partire dai primi anni 2000. Obiettivo di questa analisi è quello di fornire un preliminare approfondimento sulla produzione scientifica internazionale nell'ultimo ventennio.

Metodi. Attraverso la consultazione di PubMed®, è stata effettuata la ricerca bibliografica nel periodo 2000-2023 utilizzando come chiave *Supplements and natural products in patients with cancer*, applicando i filtri per tipologia di articolo (*review*, studi clinici, metanalisi, *case reports* e studi osservazionali) con restrizione per gli studi sull'uomo. Dagli articoli selezionati sono stati eliminati i duplicati e quelli non pertinenti al quesito di ricerca. Gli articoli sono stati analizzati per anno di pubblicazione, area geografica, tipologia di articolo, tipologia di tumore e tipologia di sostanza in studio.

Risultati. Secondo la chiave di ricerca selezionata, dal 2000 al 2023, sono stati identificati un totale di 265 articoli. Sono state scartate 100 pubblicazioni perché non pertinenti: 74 non riferite a sostanze naturali/integratori o neoplasie, 25 relative alla prevenzione del cancro e uno studio in ambito veterinario. L'analisi dei 165 articoli d'interesse ha mostrato una produzione scientifica costante negli anni, con un massimo di 14 articoli pubblicati nel 2017. Un aumento sensibile di pubblicazioni si è avuto nel periodo 2017-2023 con la produzione del 40% degli elaborati e una media di 9 articoli/anno. Poco più della metà (51%) degli articoli analizzati erano *Review*, il 35% Studi Clinici, il 7% *Systematic Review and metanalysis*, il 5% *Case Reports* e il 2% Studi osservazionali. Dall'analisi per continente si è notato che la maggiore produzione scientifica proveniva da gruppi di ricerca dell'Asia (36%) e delle Americhe (33%) mentre la produzione europea si è attestata al 23%. Nei 93 articoli in cui è stato possibile desumere la specifica sostanza, quelle più studiate sono state: il tè verde (4%), la preparazione PC-SPES, un complesso di 8 piante medicinali (4%), e gli acidi grassi Omega-3 (3%). Il 44% delle pubblicazioni non si concentrava su una specifica sostanza, ma su composti di differenti sostanze naturali e/o erbe medicinali. Per quanto concerne, invece, il tipo di neoplasia, nel 38% degli articoli questa non era specificata (indicazione generica di neoplasia oppure erano esaminate diverse tipologie). Negli articoli in cui è stato possibile desumere la specifica neoplasia, quelle più studiate sono state: cancro del colon-retto (10%), tumore della mammella (8%) e neoplasia prostatica (7%).

Conclusioni. Dall'analisi effettuata si conferma un crescente interesse verso l'impiego di integratori e sostanze naturali nei pazienti oncologici soprattutto negli ultimi decenni. La produzione scientifica vede la Cina e gli USA come i principali autori di pubblicazioni sia per l'uso consolidato in medicina di sostanze naturali in Cina sia per il diffuso uso degli integratori alimentari negli USA. L'analisi evidenzia un non trascurabile impiego di integratori e delle sostanze naturali nelle cure oncologiche. Pertanto, è auspicabile un maggiore numero di studi clinici e un continuo monitoraggio sull'utilizzo di queste sostanze nei pazienti oncologici.

ANALISI DEL RISCHIO DEL PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QT NEI PAZIENTI ANZIANI IN POLITERAPIA

Costantino Laura (a), Morrillo Rita (b), Saullo Francesca (b), Argirò Clizia (a), Salerno Valentina (b), Daniele Eugenia (b)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia e Tossicologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Renato Dulbecco, Presidio Pugliese De Lellis, Catanzaro*

Introduzione. L'aumento dell'intervallo QT esprime un ritardo nella fase di ripolarizzazione ventricolare ed è causa di anomalie del battito cardiaco. Uno dei principali rischi associato ad esso, è la possibilità di sviluppare aritmie cardiache, come le torsioni di punta, che possono portare a gravi conseguenze anche fatali. È quindi fondamentale individuarne tempestivamente le cause, che possono essere genetiche (QLTs), farmacologiche o legate ad altre patologie. Tra i fattori predisponenti al prolungamento dell'intervallo QT ci sono l'età avanzata, gli squilibri elettrolitici e vari condizioni genetiche. I pazienti anziani possiedono molti fattori di rischio e sono maggiormente esposti a tossicità farmacologica a causa della ridotta clearance renale, del ridotto metabolismo epatico e delle politerapie. Quest'ultima, esponendo il paziente anziano a potenziali interazioni farmacologiche, può a sua volta aumentare il rischio di QT lungo. Scopo dello studio è stato quello di valutare il rischio di interazioni farmacologiche nel paziente anziano che possono comportare un aumento dell'intervallo QT.

Metodi. Dalle cartelle cliniche di ciascun paziente è stato possibile ricavare i dati anagrafici, le patologie, le terapie farmacologiche effettuate al domicilio e le prescrizioni mediche alla dimissione. I dati sono stati raccolti ed elaborati mediante Excel®. Sono stati valutati i potenziali rischi legati alla politerapia considerando i farmaci assunti fino al momento del ricovero, quelli prescritti in dimissione e la variazione di tale rischio tra il momento del ricovero e quello della dimissione. Le interazioni tra farmaci sono state rilevate mediante il software clinico-gestionale InterCheck-WEB®. Ai fini dell'analisi del rischio, sono state considerate le interazioni Maggiori o Controindicate/Molto gravi, per le quali esistono dati ottenuti da vari studi clinici. Il periodo di osservazione è andato dal 1/08/2023 al 31/10/2023.

Risultati. Un team di farmacisti, in collaborazione ai medici di un reparto di Geriatria di un ospedale del sud Italia, ha consultato le cartelle cliniche di 261 pazienti al momento del ricovero (130 donne e 131 uomini) e 226 (112 donne e 114 uomini) in dimissione. L'età media dei pazienti è di 83,4 anni. All'arrivo in ospedale, il 24,5% dei pazienti (43,7% donne e 56,3% uomini) risulta in trattamento con associazioni di farmaci che possono comportare prolungamento dell'intervallo QT. In dimissione, invece, il 29,2% dei pazienti (40,9% donne e 59,1% uomini). La variazione di tale rischio tra ricovero e dimissione dei pazienti è del 4,7%. Tale condizione in generale è risultata significativamente associata al sesso maschile. I farmaci che hanno causato più interazioni sono quelli appartenenti

al gruppo degli inibitori di pompa protonica, dei diuretici, degli antipsicotici e degli antidepressivi, così come dimostrato anche in letteratura scientifica. Riguardo al rischio di prolungamento del QT, abbiamo constatato che questo è leggermente superiore nella nostra coorte di pazienti in dimissione.

Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato un'elevata prevalenza di QT lungo in pazienti anziani al momento della dimissione. Analisi di questo tipo suggeriscono di porre una maggiore attenzione per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano critico, sia al momento del ricovero che in dimissione, al fine di mitigare i rischi potenziali per la salute.

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A EPTINEZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA: REAL WORLD DATA DEL DATABASE EUDRAVIGILANCE

Costantino Laura (a), Morrillo Rita (b), Saullo Francesca (b), Argirò Clizia (a), Salerno Valentina (b), Daniele Eugenia (b)

(a) *Scuola di Specializzazione in Farmacia e Tossicologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Renato Dulbecco, Presidio Pugliese De Lellis, Catanzaro*

Introduzione. Eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 (immunoglobulina IgG1) che si lega alle forme α - e β - del ligando umano del peptide correlato al gene della calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide*, CGRP). Impedisce l'attivazione dei recettori del CGRP e, pertanto, l'effetto a cascata degli eventi fisiologici, come l'infiammazione e la vasodilatazione neurogena, legati all'insorgenza degli attacchi di emicrania. È indicato negli adulti, con almeno 4 giorni di emicrania al mese.

Metodi. Abbiamo condotto un'analisi descrittiva sulle sospette reazioni avverse (SARs) correlate a eptinezumab identificate attraverso il database *EudraVigilance*. Il sistema *EudraVigilance*, raccoglie le segnalazioni riguardanti farmaci autorizzati per il mercato nell'Unione Europea. In questa banca dati, le segnalazioni di SARs relative ad eptinezumab sono descritte in singole segnalazioni di casi individuali sulla sicurezza (ICSR, *Individual Case Safety Reports*). Sono stati valutati il numero di casi individuali, la severità, il sesso, l'età media, l'area geografica, il tipo di reazioni segnalate.

Risultati. Il numero delle ICSR in *EudraVigilance* per eptinezumab è 401 (215 gravi e 186 non gravi), verificatesi prevalentemente nelle donne (333) rispetto agli uomini (51) e 17 sono i casi non specificati. L'età media dei pazienti colpiti è tra i 18-64 anni (74,8%). Secondo i dati di *EudraVigilance*, il 53,6% degli ICSR proviene dall'area europea, mentre il 46,4% corrisponde a Paesi non appartenenti all'area europea. Le SARs più frequentemente riportate in ordine decrescente sono associate a: dolore in sede di iniezione; disturbi del sistema nervoso, gastrointestinali, dell'apparato respiratorio, della cute e del tessuto sottocutaneo; infezioni e disturbi del sistema immunitario; avvelenamenti, disturbi psichiatrici, cardiaci, muscoloscheletrici e del tessuto connettivo, vascolari, disturbi dell'orecchio e dell'occhio; neoplasie benigne, maligne o non specificate (comprese cisti e polipi).

Conclusioni. L'analisi dei dati del mondo reale relativi alle SARs per eptinezumab conferma il profilo di sicurezza noto del farmaco ma, allo stesso tempo, suggerisce un ulteriore approfondimento sul collegamento con reazioni avverse caratterizzate dall'insorgenza di tumori anche maligni. La farmacovigilanza riveste quindi un ruolo fondamentale nel completare il profilo di sicurezza e di intervenire per ridurre i rischi e migliorare i benefici dei farmaci.

EROGAZIONE DI ANTIBIOTICI IN AMBITO OSPEDALIERO IN UMBRIA NEL 2022

Da Cas Roberto (a), Annunziata Arianna (a), Ippoliti Ilaria (a), Ruggeri Paola (a), Cutillo Maria (a), Marano Giuseppe (a), Bucaneve Giampaolo (b), Rocchi Rosalba Elisabetta (b), Casucci Paola (c), Rossi Mariangela (d)

(a) *Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Umbria, Perugia*

(c) *Servizio Programmazione Sanitaria, Assistenza Territoriale, Integrazione Socio Sanitaria, Regione Umbria, Perugia*

(d) *Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e protesica, Regione Umbria, Perugia*

Introduzione: L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali sfide per la sanità pubblica a livello globale e, se non controllata, potrebbe comportare in futuro costi umani ed economici significativi. Secondo alcune stime, entro il 2050 si potrebbero verificare nel mondo 10 milioni di decessi all'anno causati da microrganismi multiresistenti. Per tale motivo, diversi organismi internazionali tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Commissione Europea, hanno formulato raccomandazioni e strategie per contenere il fenomeno attraverso un approccio *One Health*, che integra la salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente. Obiettivo dello studio è descrivere il ricorso a farmaci antibiotici nelle strutture ospedaliere della Regione Umbria nel 2022.

Metodi: È stato utilizzato il flusso informativo sui consumi di medicinali in ambito ospedaliero istituito dal D.M. del 4 febbraio 2009, che raccoglie i dati sulle movimentazioni interne dei medicinali (farmaci con Autorizzazione all'Immissione in Commercio - AIC, formule magistrali, formule officinali, medicinali esteri, ossigeno ed altri gas medicinali) acquistati o resi disponibili per l'uso da parte delle strutture del Sistema Sanitario Nazionale. Le informazioni sul numero di confezioni erogate e sulla spesa sono aggregate per singola AIC che, collegato con l'anagrafica delle specialità ha permesso di recuperare le Dosi Definite Giornaliere (DDD) e la classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), utilizzata per identificare i farmaci antibiotici (ATC J01). Il consumo e la spesa sono stati standardizzati rispetto alle giornate di degenza (DDD/100 giornate di degenza e spesa per giornata di degenza) nel complesso della regione, per Usl e Azienda Ospedaliera.

Risultati: Nel 2022 in Umbria il consumo di antibiotici è stato di 77,6 DDD/100 giornate di degenza, in aumento del 3,7% rispetto al 2021. I valori più elevati sono stati registrati nell'Azienda Ospedaliera di Perugia (93,7 DDD/100 giornate di degenza) e nell'Ospedale di Città di Castello (79,1 DDD/100 giornate di degenza). Ad eccezione dell'Azienda Ospedaliera di Perugia (-1,4%), nelle altre strutture regionali si è osservato un incremento rispetto al 2021, più marcato nell'Ospedale di Città di Castello (DDD +23,4%). La spesa per giornata di degenza è stata di 7,42 euro, in aumento dell'8,1%. Il livello di spesa più elevato è stato di 11,58 euro nell'Azienda Ospedaliera di Perugia, mentre nell'Usl Umbria 1 la spesa si è attestata a 3,29 euro (-31,8%) pari a circa la metà del valore regionale. Nonostante le raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali e dell'Agenzia Italiana del Farmaco per un uso più razionale dei fluorochinoloni, si è registrato tra il 2021 e il 2022 un aumento del 5,3% dei consumi di questa categoria. Anche le

associazioni di penicilline e le cefalosporine di terza generazione mostrano un andamento simile. Tra le categorie considerate a maggior rischio di resistenza, si nota una leggera riduzione dello 0,4% dei carbapenemi, riservati ai casi più gravi quando tutte le altre alternative non sono efficaci, come ad esempio nel trattamento delle infezioni multi-resistenti (*Multidrug resistance*, MDR). Una riduzione del loro consumo $\geq 10\%$ tra il 2022 e il 2025 è stata inserita tra gli obiettivi del Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza 2022-2025. Al contrario, l'uso dei glicopeptidi è aumentato del 2,6%, una categoria il cui impiego dovrebbe essere attentamente monitorato per evitare l'insorgenza di ceppi di *Enterococcus* vancomicina-resistenti. Le sostanze a maggior spesa ospedaliera sono risultate ceftazidima+avibactam (1,33 euro), piperacillina+tazobactam (0,68 euro) e cefiderocol (0,63 euro).

Conclusioni: L'analisi dei dati di consumo degli antibiotici in ambito ospedaliero evidenzia un aumento per alcune categorie, che possono avere un impatto significativo sull'insorgenza delle resistenze. Tuttavia, nella valutazione delle strutture ospedaliere è importante considerare la complessità della casistica trattata. Rimane comunque fondamentale monitorare attentamente l'utilizzo di questi farmaci per preservarne l'efficacia.

USO DEI FARMACI ANTIDIABETICI TRA LE PERSONE DI DIVERSA NAZIONALITÀ AFFERENTI AL POLIAMBULATORIO CARITAS DI ROMA

Da Cas Roberto (a), Annunziata Arianna (a), Morciano Cristina (a), Ippoliti Ilaria (a), Marano Giuseppe (a), Cutillo Maria (a), Mayer Flavia (a), Civitelli Giulia (b), Vischetti Elisa (b), Geraci Salvatore (b)

(a) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Area Sanitaria Caritas, Roma*

Introduzione. Nel 2024 gli stranieri residenti in Italia hanno raggiunto i 5,3 milioni, con un'incidenza del 9% sulla popolazione totale e una componente non regolare che si stima pari al 10% circa. Il Poliambulatorio della Caritas di Roma fornisce assistenza sanitaria alla popolazione in condizioni di marginalità ed esclusione sociale, prevalentemente straniera, che può presentare differenze nel profilo di morbosità rispetto alla popolazione autoctona e nell'accesso ai servizi sanitari, compresa la prescrizione di farmaci, determinate da fattori politici, sociali, economici e, in minima parte, anche genetici. L'obiettivo del contributo è valutare l'uso dei farmaci antidiabetici nelle persone afferenti al Poliambulatorio, con un approfondimento tra le diverse nazionalità.

Metodi. Dalla cartella clinica informatizzata del Poliambulatorio sono stati estratti i dati anonimizzati relativi alle visite e alle erogazioni di farmaci antidiabetici (classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica ATC: A10) registrati nel periodo febbraio 2022-dicembre 2023. La registrazione elettronica della dispensazione dei farmaci, iniziata nel 2022, rappresenta un campione di tutte le erogazioni effettuate. L'attività di tracciamento correla la registrazione dei dati anagrafici delle persone visitate, alla diagnosi (classificata in base all'ICD-9-CM), al codice AIC dei farmaci e alla quantità erogata. Le analisi sono state condotte considerando età, sesso, paese e continente di provenienza, categoria terapeutica e sostanza.

Risultati. Nel periodo considerato, 3.884 persone hanno fatto accesso al Poliambulatorio: il 32% proviene dall'Africa, il 32% dall'Europa, il 20% dall'Asia e il 16% dalle Americhe, in particolare dal Sud America. L'età mediana è di 43 anni (25°-75° percentile: 32-54) e il 67% sono uomini. Circa il 3,63% ha ricevuto almeno un farmaco per il diabete (141), con differenze tra uomini e donne (4,03% e 2,82% rispettivamente). Rispetto agli europei (3,57%), le persone provenienti dall'Asia hanno una prevalenza d'uso di farmaci per il diabete doppia (7,07%; *Prevalence Rate Ratio* (PRR) 1,98; Intervallo di Confidenza (IC) 95% 1,35-2,91), mentre i sudamericani e gli africani presentano una prevalenza inferiore (rispettivamente 2,57%; PRR 0,72; IC95% 0,41-1,27 e 2,02%; PRR 0,57; IC95% 0,35-0,93). Gli utilizzatori di farmaci per il diabete sono più anziani (mediana 54 anni, 25°-75° percentile: 46-62), la metà è coniugato, il 27,7% non ha un titolo di studio, il 39% è senza fissa dimora e il 95% è disoccupato. La metformina è il farmaco più utilizzato (63,45%), in particolare tra gli europei (72,97%,) e gli asiatici (60,78%), seguono le gliptine da sole o in associazione (10,90%) e le glifozine da sole o associate alla metformina (8,78%).

Conclusioni. I fattori che influenzano il profilo di salute dei migranti sono molteplici, tra cui quelli genetici, ambientali e culturali. I risultati dello studio indicano una prevalenza del diabete nella popolazione straniera oramai quasi sovrapponibile a quella italiana, evidenziando una transizione epidemiologica da malattie acute a patologie croniche, correlata anche all'elevata età e alla modifica degli stili di vita. Il dato sul consumo di farmaci antidiabetici conferma una prevalenza maggiore di malattie diabetiche tra la popolazione proveniente dall'Asia, ampiamente documentata in letteratura, parzialmente imputabile a fattori di tipo genetico ma sulla quale incidono anche l'alimentazione e i processi di acculturazione agli stili di vita occidentale in un contesto di prevalenti svantaggi economico. Anche la maggiore prevalenza tra gli uomini è con probabilità da imputarsi alla rappresentatività quasi esclusiva del genere maschile tra le nazionalità asiatiche maggiormente afferenti al Poliambulatorio (Bangladesh, Pakistan).

ANALISI DEL CONSUMO DI CLONAZEPAM IN ITALIA DAL 2020 AL 2023: TRA USI IMPROPRI E RISCHIO DI DIPENDENZA

Da Cas Roberto (a), Annunziata Arianna (a), Pierantozzi Andrea (b), Campomori Annalisa (c), Ippoliti Ilaria (a), Marano Giuseppe (a), Costa Giorgio (c), Tessari Alberto (c), Tibaldi Giuseppe (d), Fortinguerra Filomena (b)

(a) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(c) *Unità Farmacia Ospedaliera, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

(d) *Azienda Unità Sanitaria Locale, Modena*

Introduzione. Il consumo di benzodiazepine in Italia ha raggiunto, nel 2023, le 45,6 Dosi Definite Giornaliere (DDD) per 1000 abitanti *die*, con una crescita media annuale del +1,5% negli ultimi otto anni e una spesa complessiva che ha superato i 530 milioni di euro, pari ad un valore *pro capite* di 9,07 euro, in leggero aumento (+2,2%) rispetto al 2022. Al gruppo delle benzodiazepine si deve aggiungere il clonazepam, una benzodiazepina ad alta potenza e lunga durata d'azione, ma classificato diversamente. Infatti, il clonazepam è escluso da questi monitoraggi perché le sue indicazioni autorizzate e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale riguardano la sola gestione dell'epilessia e delle crisi tonico-cloniche nei pazienti pediatrici. Tuttavia, tale farmaco è impiegato anche per il trattamento dell'insonnia, dell'ansia, della sindrome delle gambe senza riposo, della mania acuta e della discinesia tardiva. L'impiego prolungato senza un costante controllo medico può indurre fenomeni di tolleranza e dipendenza, con circa un terzo dei pazienti che sviluppa dipendenza già entro le prime quattro settimane di trattamento. Inoltre, la sospensione del clonazepam è frequentemente associata a sintomi di astinenza, quali irritabilità, ansia e allucinazioni, i quali tendono a intensificare la dipendenza psicologica e fisica. Tale difficoltà ne impedisce la riduzione e la sospensione e induce spesso i pazienti a riprendere l'assunzione del farmaco. Il presente studio si propone di descrivere l'andamento del consumo di clonazepam in Italia e le differenze regionali.

Metodi. La fonte dei dati è il Rapporto OsMed, pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco sull'uso dei farmaci in Italia, che fornisce i dati relativi ai consumi e alla spesa dei medicinali erogati a livello territoriale ed ospedaliero. Sono state identificate tutte le prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale e l'acquisto privato delle specialità in gocce orali classificate in fascia A contenenti clonazepam (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica N03AE01) nel periodo 2020-2023. È stato calcolato il consumo in termini di DDD per 1000 abitanti *die*, a livello nazionale e per regione.

Risultati. In Italia il consumo di clonazepam in regime di assistenza convenzionata è aumentato nel corso degli anni in studio, passando da 0,22 DDD/1000 abitanti *die* nel 2020 a 0,26 nel 2023, con un aumento medio annuale del 4%. Nello stesso periodo l'acquisto privato si è mantenuto sostanzialmente stabile (0,29 vs 0,30 DDD), con le regioni del Nord che presentano un maggior consumo rispetto a quelle del Centro e del Sud (nel 2023 rispettivamente

0,34 vs 0,26 vs 0,28 DDD). Al contrario nelle Regioni del Sud si riscontra un maggior consumo in assistenza convenzionata (0,29 DDD rispetto a 0,31 nel Centro e 0,21 nel Nord) con un aumento del 13% rispetto al 2022. Dall'analisi sulla variabilità regionale si evidenziano notevoli differenze, in particolare nel 2023 la Sardegna presenta un consumo, in regime di dispensazione convenzionata, più che doppio rispetto alla media nazionale (0,65 vs 0,26 DDD), in aumento del 23% rispetto al 2022, seguita dal Molise con 0,55 DDD. Il Veneto, il Friuli-Venezia Giulia e la Liguria sono le regioni con il minor consumo compreso tra 0,11 e 0,13 DDD. In particolare, quest'ultima regione è quella con il consumo privato più elevato (0,47 DDD), seguita dalla Sardegna (0,43 DDD); mentre il Molise e la Sicilia sono le regioni che presentano il maggior aumento rispetto al 2022 (rispettivamente +54% e +52%).

Conclusioni. Considerato il possibile utilizzo del clonazepam al di fuori delle indicazioni autorizzate e le limitate evidenze presenti in letteratura a supporto di tali impieghi, risulta fondamentale un monitoraggio rigoroso dei consumi e dell'appropriatezza prescrittiva al fine di promuovere un uso ottimale del farmaco nella popolazione italiana. È necessaria una maggiore consapevolezza del suo frequente utilizzo non medico per ottenere un uso complessivo più sicuro di questo farmaco. Anche in altri paesi europei sono disponibili analisi analoghe con cui confrontarsi e avviare programmi strutturali e condivisi di *deprescribing* seguendo il principio che ogni riduzione deve avvenire secondo le modalità iperboliche.

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI DI CANNABIS AD USO MEDICO IN ITALIA

Da Cas Roberto, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Menniti Ippolito Francesca
Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. Dal 2015, la cannabis per uso medico è rimborsata in Italia dal Servizio Sanitario Nazionale per alcune specifiche condizioni cliniche, tra cui il trattamento del dolore cronico, l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) che risultano resistenti alle terapie convenzionali, l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV e l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa. Negli ultimi anni l'utilizzo della cannabis terapeutica ha sollevato crescente interesse sia da parte dei pazienti che dei professionisti sanitari, portando quindi alla necessità di monitorare attentamente il suo impiego. Obiettivo del presente studio è quello di descrivere l'andamento delle prescrizioni di cannabis per uso medico nel periodo compreso tra gennaio 2016 e febbraio 2024.

Metodi. Il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 ha previsto che l'Istituto Superiore di Sanità coordinasse il monitoraggio della sicurezza e dell'uso delle preparazioni magistrali di cannabis. È stata quindi sviluppata una piattaforma *ad hoc* ad accesso riservato attraverso la quale, i medici prescrittori registrano informazioni sul prodotto prescritto, l'inizio e la durata della terapia, il dosaggio e il numero di somministrazioni giornaliere, la via di somministrazione e le condizioni cliniche trattate.

Risultati. Nel periodo di studio sono state registrate 114.422 prescrizioni, relative a 36.728 utilizzatori con una età mediana di 59 anni (25°-75° percentile: 48-71). Le donne rappresentano il 67% del totale. La fascia d'età compresa tra i 41 e i 60 anni rappresenta il 41,8% del totale e, mediamente, ciascun utilizzatore ha ricevuto 3,1 prescrizioni. Per quanto riguarda i prodotti prescritti, i più utilizzati sono stati Bedrocan® e Bediol®, con 50.581 (44,2%) e 37.029 (32,4%) prescrizioni rispettivamente. La principale via di somministrazione è quella orale, mentre le preparazioni in olio rappresentano il 10% del totale. La cannabis è stata principalmente prescritta per il trattamento del dolore cronico, la spasticità associata alla sclerosi multipla e come effetto anticinetosico e antiemetico contro la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia. I dosaggi variavano notevolmente, con una dose giornaliera mediana di 185 mg (25°-75° percentile: 74-374 mg) per il dolore cronico. Nella quasi totalità delle prescrizioni (80%), la cannabis è stata utilizzata come terapia aggiuntiva rispetto a trattamenti già in corso. I medici specialisti, in particolare anestesisti e terapisti del dolore, tengono conto del 40% delle prescrizioni mentre una quota notevolmente più ridotta riguarda i medici di medicina generale.

Conclusioni. I dati raccolti forniscono una descrizione dettagliata dell'utilizzo della cannabis ad uso medico in Italia, in termini di prodotti prescritti, dosaggi e motivazioni d'uso. I risultati dello studio evidenziano come la cannabis sia principalmente impiegata per la gestione del dolore cronico e per altri disturbi associati a patologie resistenti alle terapie

tradizionali e suggeriscono l'importanza di un monitoraggio costante per consentire l'aggiornamento degli operatori sanitari e garantire un utilizzo in linea con le evidenze disponibili. Va comunque ribadito che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili.

BULEVIRTIDE: EVOLUZIONE DELL'EPATITE DELTA IN PAZIENTI AFFERENTI AD UN CENTRO PRESCRITTORE CAMPANO

D'Apice Rossana Eliana, D'Avino Angela, Papa Nunzia, Mattered Valentina, Ardolino Daniela, Izzi Antonio, Perrella Alessandro, Spatarella Micaela
Azienda Ospedaliera dei Colli, Presidio Ospedaliero Cotugno, Napoli

Introduzione. L'epatite delta è causata da un virus satellite che dipende dagli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBV) per l'ingresso negli epatociti e la replicazione, per questo motivo i soggetti positivi al virus dell'epatite D (HDV) hanno una doppia infezione HBV/HDV. Le due infezioni determinano lesioni epatiche di grado maggiore, causando necrosi acuta e massiva del fegato a decorso mortale. L'unico trattamento indicato, fino a pochi anni fa, prevedeva l'utilizzo *off-label* di interferone pegilato alfa-2, terapia che apportava pochi benefici e spesso poco tollerata. Nel 2020 la Bulevirtide (BLV) è stata approvata con riserva nell'Unione Europea per il trattamento della malattia epatica compensata in pazienti adulti, ed ha ottenuto la piena approvazione il 18 luglio 2023. Si tratta di un inibitore irreversibile allosterico che si lega al recettore NTCP a livello della membrana basale degli epatociti bloccando l'ingresso di HBV e HDV. Obiettivo del suddetto studio è stato analizzare l'evoluzione della patologia a 24 e 48 settimane dei pazienti afferenti alla nostra struttura e rapportarlo con i dati degli studi sperimentali.

Metodi. Dal data base aziendale sono stati estratti i dati dei pazienti in trattamento e sono state poi consultate le loro cartelle cliniche digitalizzate. In particolare, sono stati presi in considerazione i pazienti che erano già in terapia da un anno valutando i valori di HDV/RNA e alanina amino transferasi (ALT).

Risultati. Da giugno 2023 a maggio 2024 sono stati trattati in totale 29 pazienti: 23 uomini e 6 donne di età compresa tra i 42 e i 68 anni. Di questi solo 11 hanno eseguito un *follow-up*. Cinque con cirrosi epatica da HDV Genotipo 1 (GT1) ad elevata fibrosi cicatriziale, quattro dei quali a 24 settimane hanno presentato valori di HDV/RNA negativi, a 48 settimane pur essendosi ripositivizzati i valori delle transaminasi erano ridotte. Un solo paziente ha mantenuto la carica virale negativa sia a 6 che a 12 mesi. Per sei pazienti con cirrosi epatica da HDV GT1 la carica virale è risultata negativa sia a 24 che a 48 settimane con valori di ALT normalizzati.

Conclusioni. Considerando che i nostri pazienti hanno varie comorbidità possiamo affermare che i risultati sono in linea con quelli degli studi in letteratura, in cui a 48 settimane la BLV ha ridotto la carica virale in una percentuale di pazienti maggiore rispetto al controllo e nei pazienti non responder i valori delle ALT risultavano essere normalizzati.

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO DEL RISO ROSSO FERMENTATO E DELLE STATINE NEL TRATTAMENTO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA

Di Ruocco Federica (a), Greco Giuseppe (b), Lo Bianco Francesco (c), Gianfilippo Giulia (d), Mastrostefano Andrea (e)

(a) Azienda Sanitaria Locale Napoli 3 Sud, Torre del Greco, Napoli

(b) Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

(c) Associazione BECOME Persone in Divenire, Torino

(d) Polifarma SpA, Roma

(e) Azienda Sanitaria Locale Roma 3, Roma

Introduzione. Per ridurre i livelli di colesterolo LDL vengono comunemente impiegati il riso rosso fermentato, composto naturale contenente la monacolina K chimicamente sovrapponibile alla lovastatina, e/o le statine, composti non naturali, entrambi inibitori del metabolismo di HMG-CoA reductasi. I citocromi coinvolti nel metabolismo dei prodotti sono gli stessi ossia il CYP2C8 ed il CYP3A4. Questo studio mira a confrontare i profili di rischio delle statine e del riso rosso fermentato in considerazione dei sempre più diffusi eventi avversi legati al consumo dei cosiddetti “prodotti naturali”.

Metodi. Sono state consultate le principali piattaforme di ricerca accreditate fino al 2024, sono stati inclusi 7 studi di cui 1 metanalisi, 5 revisioni sistematiche ed 1 studio clinico randomizzato a doppio cieco che analizzano la sicurezza, l'efficacia e la gravità delle reazioni avverse in pazienti ipercolesterolemici trattati con riso rosso fermentato e/o statine. I principali effetti collaterali considerati sono stati: mialgie, aumento degli enzimi epatici, rabdomiolisi, sintomi gastrointestinali, insufficienza renale e morte.

Risultati. Gli studi indicano che il riso rosso fermentato può essere d'aiuto nella riduzione dell'ipercolesterolemia ma non senza apportare rischi per la salute dei pazienti, similmente alle statine, i profili di rischio sono simili con alcune differenze importanti: le mialgie si verificano in una percentuale simile di pazienti per entrambi i trattamenti, ma la rabdomiolisi è meno comune con il riso rosso fermentato, tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato un aumento significativo degli enzimi epatici in pazienti trattati con riso rosso fermentato, in particolare in dosi elevate o in combinazione con altri integratori. La scarsa qualità del riso rosso fermentato, invece, è associata a danni renali.

Conclusioni. Le statine sintetiche sono associate ad un rischio più elevato di eventi muscolari gravi, ma sono meglio studiate dal punto di vista farmacologico, più controllabili nei dosaggi e nella qualità del prodotto finale. Sebbene il riso rosso fermentato possa essere un'alternativa per i pazienti che non tollerano le statine, è necessario prestare attenzione alla dose degli integratori che non sono privi di profilo di rischio, e alla qualità: a gennaio 2024 l'autorità sanitaria giapponese ha ritirato dal commercio integratori di riso rosso fermentato proprio a causa di eventi avversi dati dalla presenza di micotossine. È auspicabile per il futuro prossimo l'implementazione di strumenti digitali come piattaforme di sorveglianza, modelli predittivi basati su algoritmi di interazioni farmacocinetiche e tracciamento tramite blockchain dei componenti degli integratori che aiuterebbero a ridurre i rischi di reazioni avverse e contaminazione dei “prodotti naturali”.

RUOLO DELLA FARMACOGENETICA NELL'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTI-TUBERCOLARE

Dinegro Sofia (a), Mariani Ilaria (a), Torre Alessandro (b), Schiuma Marco (c), Montrasio Cristina (d), Civati Aurora (e), Galimberti Miriam (e), Battini Vera (a), Mosini Giulia (a), Radice Sonia (a), Carnovale Carla (a), Pannizzo Sofia (a), Gori Andrea (c,e), Antinori Spinello (b,e), Clementi Emilio (a,f), Cheli Stefania (a)

(a) *Struttura Complessa Farmacovigilanza e Ricerca Clinica, Centro Internazionale per gli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi, Milano*

(b) *Struttura Complessa Malattie Infettive III, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, Milano*

(c) *Struttura Complessa Malattie Infettive II, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, Milano*

(d) *Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano*

(e) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi, Milano*

(f) *Istituto Scientifico IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. La tubercolosi è la seconda causa di morte da agente infettivo, dopo il COVID-19. L'elevato tasso di mortalità diminuisce nei soggetti trattati con la terapia standard anti-tubercolare che prevede l'uso combinato di isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo. Nonostante la sua efficacia, la terapia porta allo sviluppo di numerose reazioni avverse, tra cui la più frequente è l'epatotossicità indotta da farmaci. Quest'ultima ha un'incidenza del 2-28% e spesso conduce al fallimento terapeutico. La suscettibilità all'epatotossicità è influenzata dal metabolismo del farmaco stesso e dalle caratteristiche del paziente. In particolare, i polimorfismi del gene N-acetil-transferasi 2 alterano la capacità di acetilazione dell'isoniazide, conferendo un fenotipo di acetilatore rapido o lento. In letteratura il ruolo di questi polimorfismi non è stato ancora definito e non sono ancora presenti linee guida per il loro utilizzo nella pratica clinica. L'obiettivo dello studio è quindi valutare il ruolo dei polimorfismi del gene N-acetil-transferasi 2 nell'ottimizzazione della terapia anti-tubercolare.

Metodi. È stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo su 102 pazienti con una diagnosi confermata di tubercolosi attiva o latente. Sono stati raccolti per tutti i pazienti i dati clinici, biochimici e genetici. Sono stati genotipizzati i principali polimorfismi del gene N-acetil-transferasi 2 ed è stata analizzata l'associazione tra questi polimorfismi e l'epatotossicità nel tempo tramite il modello di Fine e Gray.

Risultati. L'età media dei pazienti era di 45,6 anni (DS±15,6) e l'indice di massa corporea medio di 23,4 (DS±4,5); 55 pazienti (53,9%) erano di sesso femminile. La popolazione in studio era multietnica, con un'alta prevalenza di caucasici (30,4%), seguiti da africani (20,6%), latini e asiatici (17,7%), mentre l'etnia indiana era presente in minor frequenza (13,7%). Tra i 102 pazienti, 22 (21,6%) hanno sviluppato epatotossicità. Il rischio di

quest'ultima è risultato significativamente più alto nei pazienti con fenotipo di acetilatore lento rispetto ai rapidi (p-value=0,03). L'analisi dell'incidenza cumulativa calcolata nel tempo ha dimostrato che gli acetilatori lenti sviluppano epatotossicità prima rispetto agli acetilatori rapidi (1 settimana vs 1 mese, p-value<0,05).

Metodi. I nostri risultati dimostrano una associazione significativa tra lo stato di acetilazione e l'insorgenza precoce di epatotossicità. Questa associazione evidenzia il ruolo chiave della farmacogenetica nell'ottimizzazione della terapia anti-tubercolare basata sul fenotipo dovuto ai polimorfismi del gene N-acetil-transferasi 2. Infine, questo studio suggerisce l'importanza dell'implementazione del test farmacogenetico nella pratica clinica.

INCLISIRAN: ANALISI FARMACOECONOMICA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

Dinoi Giorgia (a), Aurelio Fiorenza (a), Amendolagine Sabrina (b), Sgarangella Angelica (b), Ricciardelli Roberta (b), Antonacci Stefania (b)

(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

(b) Dipartimento Gestione del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale, Bari

Introduzione. Inclisiran è indicato in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, o in associazione a una statina o ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata oppure in monoterapia. Molteplici studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione diretta tra livelli di C-LDL (colesterolo-lipoproteine a bassa intensità) e l'incidenza di malattie cardiovascolari che rappresentano la prima delle cause di morte a livello mondiale. Il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia mira alla riduzione della concentrazione di LDL circolanti e per anni si è basato sull'uso di statine. La scarsa aderenza terapeutica, l'intolleranza o inefficacia ai farmaci convenzionali permette la prescrizione dei farmaci biologici anti-PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kesina tipo 9) (alirocumab ed evolocumab) o acido ribonucleico interferente siRNA (inclisiran). Obiettivo è stato quello di valutare l'andamento prescrittivo di inclisiran e la spesa farmaceutica rispetto ai *competitors*.

Metodi. Attraverso i registri di monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco sono stati estratti i dati dei pazienti in trattamento con inclisiran in una farmacia territoriale pugliese. Il periodo preso in esame è quello compreso da gennaio 2023 a maggio 2024. Sono stati elaborati i dati su un foglio di calcolo andando a esaminare sesso, età, diagnosi, farmaci precedentemente assunti ed eventuali comorbidità; verificando, inoltre, che la prescrizione rientrasse nelle indicazioni di rimborsabilità, è stata fatta una valutazione del costo confrontandolo con i due *competitors* attraverso il sistema contabile regionale.

Risultati. Dall'analisi effettuata è emerso che il totale dei pazienti eleggibili ad oggi nella nostra farmacia è di 64 e l'età media è 65 anni. Il 64% è di sesso maschile e il 36% femminile. La diagnosi nel 50% dei casi è quella di dislipidemia mista, 26,6% ipercolesterolemia, 1,6% iperlipidemia mista, 3,1% ipercolesterolemia familiare eterozigote, 18,8% ipercolesterolemia non familiare. Le comorbidità che si manifestano maggiormente sono la malattia arteriosa coronarica con il 59,4% e l'ipertensione arteriosa con il 51,6%; il 25% dei pazienti hanno avuto un infarto miocardico acuto, 15,6% diabete mellito, 7,8% iperuricemia e il 3% malattia cerebro vascolare. Il 90% ha assunto statine ed ezetimibe, il 4,6% mostra intolleranza alle statine e il 7,8% ha shiftato da un inibitore PCSK9. Da un'analisi sul costo è risultato che un trattamento triennale con 13 confezioni annue di inibitore PCSK9 ha un costo di circa 10.259 €, mentre con 3 somministrazioni nel primo anno (compresa induzione) e 2 nei successivi, inclisiran ha un costo di 9.988,58 €.

Conclusioni. Inclisiran risulta essere più vantaggioso sia dal punto di vista economico che per la compliance del paziente, più maneggevole per clinico e paziente, garantendo il controllo della somministrazione con un *burden* minimo. Potrebbe rappresentare una soluzione per ottimizzare e semplificare la presa in carico del paziente, favorire la gestione del *follow-up* e migliorare il monitoraggio e l'aderenza del paziente alle indicazioni ricevute.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI FARMACOLOGICHE DI PAZIENTI CON TENTATIVO DI SUICIDIO

Ferrieri Caputi Edvige (a), Calò Paola (b), Spagnolo Margherita (c), Sozzo Anna (c), Di Lauro Patrizia (c), De Marco Simona (c), Civino Paola (c), Baldari Francesca (c), Stasi Paola (c)

(a) *Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi, Milano*

(b) *Centro Salute Mentale Campi Salentina, Azienda Sanitaria Locale, Lecce*

(c) *Area Gestione Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Locale, Lecce*

Introduzione. Il suicidio è una delle emergenze psichiatriche più frequenti, con circa un milione di decessi l'anno. Il fenomeno è più diffuso tra gli uomini (circa il doppio), mentre nel sesso femminile prevalgono i Tentativi di Suicidio (TS). Il rischio suicidario risulta più elevato in caso di disturbo depressivo maggiore e disturbo bipolare. Occorre prestare attenzione ai pazienti che giungono all'osservazione clinica per ideazione suicidaria e TS, dato l'elevato rischio di recidiva (per i TS, del 30-50%). Ad eccezione di alcuni farmaci (litio nel disturbo bipolare, clozapina nella schizofrenia), non vi sono evidenze sull'efficacia di particolari molecole sulla suicidalità.

Metodi. Lo studio è stato effettuato su un campione di 108 pazienti che ha messo in atto un TS: sono state analizzate le caratteristiche socio-demografiche e le prescrizioni farmacologiche nell'anno precedente e successivo all'evento, con particolare riferimento a quelle di farmaci psicotropi, effettuate dai medici di medicina generale e ricavate dal portale Edotto. Il 90% del campione aveva all'epoca del TS un'età >24 anni e nel 56% era di sesso femminile. Per ciascuna classe di farmaco (antidepressivi, sali di litio, antiepilettici con funzioni di stabilizzatori dell'umore, benzodiazepine), attraverso il codice identificativo AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), sono state ricavate le molecole e le associazioni maggiormente prescritte.

Risultati. Prima del TS, il 57,5% del campione non era in trattamento con farmaci psicotropi; nell'anno successivo, tale percentuale scendeva al 41,6%. Precedentemente al TS, il 16,6% dei pazienti effettuava una monoterapia, mentre il 46,2% una politerapia; successivamente al TS, veniva prescritta una politerapia nel 65,7%. Tra i farmaci in monoterapia, la classe maggiormente prescritta pre-TS era quella degli inibitori Selettivi Ricaptazione Serotonina - SSRI (39%), seguiti da inibitori Selettivi Ricaptazione Serotonina e Noradrenalina - SNRI (23%), antipsicotici di II generazione (23%), antidepressivi triciclici (15%). Successivamente al TS, la classe più prescritta in monoterapia rimanevano gli SSRI (45%), seguiti da stabilizzatori dell'umore (22%) ed antipsicotici di II generazione (33%). La combinazione di farmaci maggiormente prescritta, nell'anno precedente al TS, è quella degli SSRI-antipsicotici di II generazione (18%), insieme all'associazione SSRI-SNRI (18%). Anche nel post-evento, l'associazione SSRI con antipsicotici di II generazione è quella maggiormente rappresentata (26%), superando di gran lunga quella tra SSRI e stabilizzatori dell'umore (20%).

Conclusioni. Gli SSRI, da soli o in associazione con altre classi di farmaci, rappresentano la prima scelta nei pazienti con suicidalità. Tuttavia, molti pazienti, anche dopo un TS, non intraprendono alcun trattamento specifico, rendendo cogente la necessità di protocolli per l'avvio di una presa in carico intensiva da parte di servizi specialistici.

ATTIVITÀ DI *DEPRESCRIBING* ALL'INTERNO DELLA FARMACEUTICA TERRITORIALE OGGI: STATO DELL'ARTE DI UNA NECESSARIA PRATICA CLINICA AI SERVIZI DEL CITTADINO

Fiorino Emanuele, Ubertazzo Loredana
Azienda Sanitaria Locale Roma 4, Civitavecchia

Introduzione. Secondo l'ultimo rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, circa il 66,6% degli utilizzatori di età pari o superiore a 65 anni è in polifarmacoterapia, mentre circa il 25% assume almeno 10 principi attivi diversi giornalmente. Lo sviluppo di indicatori per identificare l'utilizzo di farmaci inappropriati e le interazioni tra i farmaci nella popolazione italiana rappresenta un passo importante per misurare e monitorare la qualità della prescrizione farmacologica. Risulta fondamentale, quindi, implementare strategie preventive volte a minimizzare le prescrizioni potenzialmente inappropriate, semplificare i regimi terapeutici complessi e sostituire con alternative più sicure ed efficaci i trattamenti farmacologici le cui ADR potenziali superano i benefici previsti per il paziente. Si è proceduto con l'identificazione e la quantificazione delle prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate e le associazioni terapeutiche ad alto rischio. Si è attuato, quindi, un processo multidisciplinare di riduzione e/o sospensione dei farmaci con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole nel contesto di un approccio personalizzato che consideri gli obiettivi di cura del singolo paziente. È stato creato un Ambulatorio Virtuale costituito da un team multidisciplinare (Geriatra, Medico di Medicina Generale, Farmacista, Infermiere di Comunità e vari specialisti) per applicare interventi di *medication review* e *deprescribing*.

Metodi. La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti assistiti over 75, e residenti in Regione al 01/04/2022 (data indice) con un numero di prescrizioni >8 categorie ATC III livello. Le prescrizioni farmacologiche sono state analizzate in un anno di osservazione, a partire dalla data indice (solo farmaci di fascia A). Complessivamente, la popolazione analizzata è costituita da circa 18.000 individui. La UOC Farmacia Territoriale individua i casi e li suddivide in due tipologie: a) esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati (es. statine in pazienti con età ≥ 80 anni, in prevenzione primaria, antidepressivi triciclici in pazienti con età ≥ 65 anni); b) esposizione ad associazioni farmacologiche a rischio di interazione e/o di eventi avversi (es. utilizzo concomitante di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento FANS o COX2-i, ATC: M01A o M01B). La UOC Farmacia Territoriale sottopone al Gruppo Di Lavoro (GDL) dell'Ambulatorio Virtuale, alcuni casi in forma anonima con un codice alfanumerico. Il GDL prende in considerazione, per ciascun farmaco prescritto, diversi parametri d'appropriatezza, tra cui l'indicazione d'uso, la posologia, il rischio di ADR, il *burden* anticolinergico e la cascata prescrittiva.

Risultati. Una volta esaminati i casi si decidono le azioni da intraprendere che possono essere: sostituzione di farmaci ad alto rischio di interazione con il coinvolgimento del Medico che ha in carico il paziente; concordare con il Medico di Medicina Generale un piano di cura individualizzato; individuare *case manager* con cui condividere il piano di cura

individualizzato con paziente, caregiver e professionisti sanitari coinvolti; *follow-up* regolare, con periodica revisione dei farmaci, valutando obiettivo, necessità, efficacia, sicurezza; educare pazienti e/o caregivers all'uso dei farmaci e sul processo di *deprescribing*.

Conclusioni. Il processo di *medication review* e *deprescribing* è un approccio sistematico e multifasico volto a ottimizzare l'uso dei farmaci nel paziente, riducendo al minimo i rischi associati alla polifarmacoterapia, soprattutto in popolazioni vulnerabili come gli anziani.

UTILIZZO E SICUREZZA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI NEL TRATTAMENTO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA

Gaudio Francesco (a), Lizzi Luana (a), Palazzo Daniele (a), Scarpelli Rita Francesca (b), Piro Brunella (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Calabria, Catanzaro

(b) Dipartimento Salute e Welfare, Settore n. 3, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. Gli anti-PCSK9 sono una nuova classe di anticorpi monoclonali che inibiscono la Proproteina-Convertasi-Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) che svolge un ruolo importante sul metabolismo delle *Low-Density Lipoprotein* (LDL). La PCSK9 impedisce ai recettori del colesterolo LDL di tornare in superficie per smaltire l'eccesso di colesterolo circolante. Elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare dando avvio ad un processo aterosclerotico a carico dei vasi sanguigni che consiste nell'accumulo nel tempo di depositi sulla parete delle arterie, con la formazione di placche che ostruiscono il flusso sanguigno. Gli anti-PCSK9 risultano di riferimento quando le terapie convenzionali con statine e/o ezetimibe non sono sufficienti per il raggiungimento dei target. L'utilizzo sempre maggiore di tali molecole rende necessario mantenere un attento monitoraggio anche relativamente alla sicurezza nel *post-marketing*. Obiettivo è monitorare l'uso di tali farmaci rispetto alla sicurezza al fine di migliorare la qualità delle cure nella popolazione offrendo maggiori informazioni rispetto al target di utilizzo degli stessi.

Metodi. Abbiamo rilevato il consumo degli anti-PCSK9 in commercio (evolocumab, alirocumab e inclisiran) nella nostra regione (1.838.200 abitanti circa), nell'anno 2023, dalla piattaforma IQVIA. Contestualmente sono state rilevate le segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR) dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Risultati. Nell'anno 2023 sono state utilizzate 38.358 confezioni: evolocumab 56,57%, alirocumab 42,36%, inclisiran 1,07%. Il consumo totale è di 2,29 DDD/1000 abitanti *die*: 0,83 per evolocumab (36,24%), 1,35 per alirocumab (58,95%), 0,11 (4,81%) per inclisiran. Tutti i trattamenti considerati registrano un incremento del numero di segnalazioni spontanee nel 2023 vs 2022. Analizzando le schede di segnalazioni spontanee di sospette ADR inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, si evidenzia una disomogeneità tra le Regioni. Nell'anno 2022 sono presenti 46 segnalazioni in Italia di cui solo una in Calabria. Nel 2023 delle 81 segnalazioni in Rete (circa +76% rispetto al 2022) nessuna proviene dalla nostra Regione.

Conclusioni. Il trattamento con inibitori del PCSK9 rappresenta una importante alternativa terapeutica nei pazienti non a target con le terapie convenzionali, per ridurre il rischio cardiovascolare. Nonostante la loro diffusione sul territorio nazionale il monitoraggio evidenzia l'assenza di dati di sicurezza *post-marketing* provenienti dalla RNF. Monitorare l'andamento delle segnalazioni, al fine di garantire un rapporto beneficio/rischio sempre favorevole soprattutto per i farmaci di nuova generazione è tra le principali attività di farmacovigilanza. Il dato richiede una maggiore sensibilizzazione sia verso gli operatori sanitari che i cittadini della nostra Regione, soprattutto in caso di molecole innovative.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN PAZIENTI IN POLITERAPIA: STUDIO TRASVERSALE PILOTA

Giannini Romina, Ferrante Davide, Savito Marco, Malagnino Gianfranco, Mingolla Giuseppina
Presidio Ospedaliero Valle d'Itria, Azienda Sanitaria Locale TA, Martina Franca, Taranto

Introduzione. Le interazioni farmacologiche possono causare danni al paziente, tra cui la riduzione dell'efficacia terapeutica, e sono associate ad un prolungamento della degenza ospedaliera e ad un incremento dei costi sanitari. Uno studio nazionale statunitense su oltre 2 miliardi di visite di pazienti ha rivelato che quasi due terzi dei pazienti assumevano più farmaci e al 23% erano stati prescritti farmaci ad alto rischio. Il rischio di potenziali interazioni farmacologiche aumenta con il numero di farmaci prescritti, l'età avanzata, l'insufficienza renale, il declino della funzionalità epatica e la presenza di malattie concomitanti. A causa dell'invecchiamento della popolazione e del conseguente incremento dei farmaci prescritti, la prevalenza di interazioni farmacologiche è in aumento. Obiettivo di questo studio era valutare la frequenza e il livello di gravità delle potenziali interazioni farmacologiche in pazienti con più comorbidità e in politerapia.

Metodi. È stato condotto uno studio trasversale pilota esaminando le terapie indicate alla dimissione a pazienti ricoverati presso un ospedale di primo livello del sud Italia, nei mesi di giugno e luglio 2024. Le potenziali interazioni farmacologiche identificate sono state categorizzate in base al livello di gravità. È stata applicata la regressione logistica per determinare l'*odds ratio* per specifici fattori di rischio di potenziali interazioni farmacologiche, ad esempio età, sesso e numero di farmaci.

Risultati. L'età media dei pazienti era di 62 anni e il numero medio di farmaci prescritti per paziente era di 6, comprensivo della abituale terapia domiciliare e dei nuovi farmaci indicati dopo l'ospedalizzazione. Sono state analizzate le lettere di dimissione di 249 pazienti e sono state rilevate 57 potenziali interazioni farmacologiche. Le interazioni erano di tipo maggiore (77,9%) e moderate (22,1%). Tra le interazioni maggiori il 50% riguardava principi attivi che agiscono sul sistema nervoso (antidepressivi e antipsicotici). C'era una significativa associazione tra l'insorgenza di potenziali interazioni e 5 o più farmaci prescritti (*odds ratio*: 0,048, intervallo di confidenza 95%: 0,02-0,12, $p < 0,0001$).

Conclusioni. I risultati dello studio hanno mostrato un'elevata prevalenza di interazioni farmacologiche nei pazienti in politerapia evidenziando la necessità di una puntuale ricognizione e riconciliazione farmacologica da parte del farmacista clinico. La prescrizione di farmaci con un basso rischio di interazioni e un attento monitoraggio delle possibili reazioni avverse ai farmaci sono misure per ridurre al minimo ricorsi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni.

© METODO ALTERNATIVO ALL'USO DELLA DDD PER STIMARE LA DURATA DI UNA DISPENSAZIONE: LA WAITING TIME DISTRIBUTION

Giometto Sabrina (a), Gillies Malcolm (b), Paoletti Olga (c), Gini Rosa (c), Hallas Jesper (d), Lucenteforte Ersilia (e), Støvring Henrik (d,f)

(a) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Pisa*

(b) *School of Population Health, University of New South Wales, Sydney, Australia*

(c) *Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze*

(d) *Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark*

(e) *Dipartimento di Statistica, Informatica e Applicazioni G. Parenti, Università degli Studi, Firenze*

(f) *Department of Biomedicine, Aarhus University, Denmark; Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus University Hospital, Denmark*

Introduzione. I database amministrativi sono ampiamente utilizzati per la conduzione di studi di farmaco-utilizzazione, efficacia e sicurezza. Un aspetto cruciale in tutti gli studi di farmacoepidemiologia è la costruzione degli episodi di trattamento. L'informazione solitamente disponibile in tali fonti di dato è la data di dispensazione, rendendo necessario stimare la durata di ciascuna dispensazione, cioè per quanto tempo un soggetto è considerato in trattamento in seguito alla dispensazione. L'approccio parametrico della *Waiting Time Distribution* rappresenta un'alternativa *data-driven* rispetto al metodo comunemente usato, che si basa sull'uso delle Dosi Giornaliere Definite assegnate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Metodi. La *Waiting Time Distribution* è una distribuzione di frequenza del tempo alla prima dispensazione per ogni individuo entro una finestra temporale fissata, oppure il tempo dall'ultima dispensazione alla fine della finestra (approccio *reverse*). La durata è stimata come un percentile prespecificato della distribuzione dei tempi tra dispensazioni consecutive e rappresenta il tempo necessario affinché quella prespecificata percentuale di utilizzatori in trattamento riceva una nuova dispensazione. Questo metodo consente di ottenere più stime della durata della dispensazione, in base a variabili rilevanti quali ad esempio sesso, età e comorbidità, di cui si è tenuto conto nel modello.

Risultati. È disponibile un nuovo pacchetto R che implementa tale metodo, in aggiunta al modulo *Stata* già disponibile.

Conclusioni. La *Waiting Time Distribution* è un metodo *data-driven* robusto per assegnare la durata delle dispensazioni utilizzando database amministrativi. La sua forza consiste nella possibilità di affinare le stime tenendo conto di covariate importanti. Questo lavoro è un tutorial sull'applicazione della *Waiting Time Distribution*, che fornisce una guida a passi per la sua implementazione in R.

FARMACI ONCOLOGICI ORALI: VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E COUNSELING ATTRAVERSO IL DIARIO PER PAZIENTE

Grotto Alessandra, Martignoni Isabella, Filosofo Marianna, Santarossa Elisabetta,
Gambera Marco
Ospedale P. Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona

Introduzione. Nell'ambito del trattamento oncologico orale il paziente assume autonomamente il farmaco con conseguente rischio di mancata aderenza/persistenza terapeutica e potenziale fallimento delle cure. Come indicato nella raccomandazione 14, per garantire un trattamento efficace e sicuro è fondamentale monitorare l'appropriatezza prescrittiva e far comprendere al paziente l'importanza della terapia. A tal fine, è centrale la figura del farmacista *counselor*, il quale cerca di instaurare una corretta comunicazione con il paziente e con i diversi professionisti sanitari. Il presente lavoro, attraverso l'informatizzazione delle terapie oncologiche orali, si pone l'obiettivo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva e di affiancare il paziente durante la terapia domiciliare.

Metodi. In fase preliminare il farmacista, in collaborazione con i medici, inserisce nel software di gestione delle terapie oncologiche i protocolli delle terapie oncologiche orali. In seguito alla prescrizione, viene effettuata la validazione e consegnati i farmaci insieme al diario per paziente. Il modulo è creato automaticamente attingendo dai dati inseriti nel protocollo e da quelli anagrafici. Nel diario sono indicate le modalità di assunzione del farmaco e una tabella che riporta data e numero di compresse giornaliera. Il paziente compila il diario riportando se ha assunto il farmaco ed eventuali eventi avversi. I risultati sono estratti dal software di prescrizione ed elaborati tramite Excel.

Risultati. Da ottobre 2023 ad agosto 2024 sono stati inseriti 205 protocolli per la prescrizione di farmaci oncologici orali in uso presso i reparti di oncologia di un ospedale veneto. In ciascuna prescrizione viene specificato il paziente, il principio attivo, forma farmaceutica, dose giornaliera, numero di giorni di assunzione, durata del ciclo, numero di cicli, sede e *setting* di patologia. Ciò ha permesso di valutare l'appropriatezza prescrittiva per 435 pazienti e di validare 2.588 terapie. A partire da luglio 2024 sono stati consegnati 631 diari ad personam dove è stato spiegato puntualmente come, quanto e quando assumere il farmaco. Viene inoltre riportato cosa fare in caso di dimenticanza di una dose e le condizioni di conservazione del farmaco.

Conclusioni. L'inserimento dei protocolli ha permesso di centralizzare la prescrizione e la dispensazione dei farmaci oncologici orali presso il servizio di farmacia. Questa prima fase ha visto il confronto costruttivo tra medici e farmacisti, i quali hanno elaborato degli schemi di terapia coerenti alla pratica clinica e conformi alle indicazioni autorizzate. Attraverso questo processo il farmacista si assicura che la terapia prescritta sia adeguata e sicura per il paziente. La consegna del diario permette infine di intraprendere un'attività di *counseling* fornendo uno strumento pratico che guidi il paziente nella terapia domiciliare. Un limite del presente lavoro è costituito dalla mancanza di un rapporto diretto con il paziente.

ALLESTIMENTO DI SISTEMI ELASTOMERICI CONTENENTI TERAPIE ANTIBIOTICHE DESTINATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DOMICILIARE: REVISIONE DELLE PROCEDURE ATTUALMENTE IN USO

Hyeraci Giulia (a), Mandò Tacconi Francesco (a,b), Bencivenni Lorenzo (a), Giannini Laura (a), Innocenti Elisabetta (a)

(a) *Ospedale Santa Maria Annunziata, Ausl Toscana Centro, Bagno a Ripoli, Firenze*

(b) *Dipartimento di Scienze della Salute Umana, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. La somministrazione di antibiotici in ambiente domiciliare tramite pompe elastomeriche rappresenta oggi una metodica altamente efficace e favorevole per i pazienti. L'allestimento di tali elastomeri deve soddisfare le Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale Italiana al fine di ridurre la contaminazione particellare e microbiologica, e aderire alle raccomandazioni della Circolare ministeriale "Raccomandazioni per la gestione dei Sistemi elastomerici di infusione" del 2015 che richiama l'attenzione sulle modalità operative di gestione delle pompe elastomeriche. Scopo della presente revisione è identificare le procedure correntemente in uso per l'allestimento di elastomeri contenenti antibiotici destinati alle terapie domiciliari e il grado di coinvolgimento del farmacista ospedaliero nella gestione di tali preparazioni.

Metodi. È stata eseguita una revisione della letteratura sul database PubMed utilizzando parole chiave tra cui: *elastomer, outpatient parental antimicrobial therapy, outpatient treatment*. Sono stati inclusi solamente studi osservazionali redatti in lingua inglese o italiana che riportavano informazioni riguardanti almeno uno dei seguenti aspetti: locali, modalità di allestimento, strumentazione utilizzata, tipologia di personale impiegato nell'allestimento e ruolo del farmacista ospedaliero.

Risultati. La stringa di ricerca ha prodotto 480 studi di cui 20 sono stati considerati idonei per l'estrazione dati. La maggior parte (12) ha fornito informazioni sul luogo di preparazione degli elastomeri, individuato prevalentemente nella farmacia ospedaliera (8). Negli studi in cui sono state descritte le procedure di preparazione (4), è emerso che l'allestimento in condizioni asettiche è stato adottato in tutti i casi. Quattro studi hanno indicato i farmacisti e altrettanti hanno citato gli infermieri come figure professionali coinvolte nell'allestimento. Solo due studi hanno menzionato il tipo di strumentazione utilizzata durante l'allestimento (cappa sterile con sistema di filtraggio HEPA). Infine, il farmacista ospedaliero, oltre che nell'allestimento, è risultato coinvolto nella gestione del programma di somministrazione domiciliare della terapia antibiotica e nel monitoraggio delle reazioni avverse.

Conclusioni. La revisione evidenzia la scarsità di informazioni sul processo di allestimento degli elastomeri per la somministrazione domiciliare di terapie antibiotiche riportate nella metodologia degli studi osservazionali. Dai dati raccolti emerge che il farmacista ospedaliero e la farmacia ospedaliera sono gli attori maggiormente coinvolti nell'allestimento degli elastomeri. I sistemi elastomerici sono dispositivi medici sterili e pertanto devono essere gestiti rispettando le tecniche asettiche durante l'allestimento.

L'adozione di una procedura standardizzata che preveda la preparazione in ambiente controllato utilizzando adeguata strumentazione è essenziale per rispettare le NBP della Farmacopea Ufficiale Italiana e le indicazioni ministeriali garantendo efficacia e sicurezza del preparato.

ALLESTIMENTO DI PREPARAZIONI GALENICHE MAGISTRALI STERILI A BASE DI CISPLATINO PER INTERVENTI CHIRURGICI CON CHEMIO-IPERTERMIA *HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY*

Hyeraci Giulia (a), Padovani Lucrezia (a), Mandò Tacconi Francesco (a,c), Fratini Gabriele Duccio (b), Marangoni Elena (b), Tintorini Elisa (b), Bencivenni Lorenzo (a), Giannini Laura (a), Innocenti Elisabetta (a), Nizzoli Patrizia (a)

(a) *Ospedale Santa Maria Annunziata, Ausl Toscana Centro, Bagno a Ripoli, Firenze*

(b) *Dipartimento delle Professioni Tecnico Sanitarie, Struttura Organizzativa Semplice Attività Diagnostiche di Laboratorio Day Hospital Oncologico, Ausl Toscana Centro, Bagno a Ripoli, Firenze*

(c) *Dipartimento di Scienze della Salute Umana, Università degli Studi, Firenze*

Introduzione. L'HYPEC (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) è una procedura innovativa, utilizzata nel trattamento dei tumori addominali, che combina la chemioterapia con l'ipertermia. La tecnica consiste nel somministrare farmaco antitumorale con soluzione fisiologica riscaldata direttamente nella cavità addominale durante la seduta operatoria oncologica, sfruttando l'effetto tumoricida del calore. La temperatura elevata infatti potenzia l'efficacia dei farmaci, aumentando la loro penetrazione nelle cellule tumorali e riducendo il rischio di metastasi. Tra i farmaci somministrati tramite procedura HYPEC rientra il cisplatino. Poiché quest'ultimo è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, la sua manipolazione deve avvenire secondo procedure operative definite e sotto la supervisione di un farmacista ospedaliero. Lo scopo di questo lavoro è descrivere le procedure di preparazione per rendere disponibile tale chemioterapico alla procedura specifica.

Metodi. È stata effettuata una revisione della scheda tecnica di prodotti commerciali a base di cisplatino focalizzando l'attenzione sulle seguenti informazioni: stabilità del farmaco, concentrazione tollerata per uso endovenoso, contaminazione e procedure di diluizione. Inoltre, le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale Italiana hanno rappresentato il riferimento imprescindibile per il farmacista a garanzia della qualità della formulazione allestita. È stata dunque redatta una procedura operativa per la diluizione di cisplatino in formulazione fruibile e compatibile con il macchinario deputato all'infusione.

Risultati. L'allestimento è stato effettuato sotto cappa a flusso laminare, in ambiente controllato, la soluzione contenente cisplatino è stata ripartita in siringhe per garantire il dosaggio complessivo nel volume relativo, ogni siringa *luer lock*, essenziale per essere conforme all'allestimento dell'apparecchio di perfusione, il collegamento ai cateteri di perfusione, drenaggio e inoculazione della soluzione. Al termine del riempimento ogni siringa è stata chiusa con *spiros* di sicurezza e etichettata con dosaggio e volume corrispondente.

Conclusioni. La procedura operativa individuata consente l'allestimento di preparazioni a base di cisplatino garantendo sia la protezione dell'operatore coinvolto nelle operazioni di diluizione e nella somministrazione, che la qualità e sterilità della terapia allestita al fine di essere impiegata in sicurezza nel trattamento chemioterapico intra-operatorio in ipertermia HIPEC.

SEGNALAZIONI DI MANCATA EFFICACIA TERAPEUTICA PER FARMACI BIOTECNOLOGICI

Lanzarini Greta, Amati Samanta Pamela, Pietramaggiore Silvia, Pellegrino Silvia, Bonezzi Silvia, Vaccari Cecilia, Delbue Antonia, Ajolfi Chiara
Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Unità Sanitaria Locale, Modena

Introduzione. I farmaci biotecnologici trovano sempre più largo impiego per il trattamento di malattie infiammatorie immuno-mediate in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico. Tali medicinali hanno come bersaglio terapeutico citochine o cellule che sostengono l'infiammazione, componenti chiave della fisiologica omeostasi immunitaria. Oltre a determinare un voluto effetto farmacologico immunosoppressivo, per il loro meccanismo d'azione sono responsabili contestualmente di possibili reazioni avverse quali immunodeficienza/immunosoppressione. Inoltre, per la loro natura biologica, si può generare una risposta anticorpale anti-farmaco responsabile di una riduzione di efficacia. Alla luce di queste considerazioni, è stata condotta un'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR - *Adverse Drug Reaction*) per questi farmaci pervenute ad una Ausl dell'Emilia-Romagna per quantificare l'impatto della mancata efficacia segnalata e darne un ritorno ai clinici prescrittori.

Metodi. Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza le segnalazioni di ADR inserite nel periodo 01/01/2023-31/05/2024, riferite a farmaci biotecnologici usati in ambito reuma-derma-gastroenterologico con specifico riferimento a quelle contenute nei termini inclusi nella Standard MedDRA Query "Mancanza di efficacia" verificando eventuali sospensioni o shift terapeutici.

Risultati. Sono state individuate 35 schede ADR di cui il 48,6% riporta una segnalazione di inefficacia terapeutica. Il maggior numero di segnalazioni riguarda gli inibitori del TNF-alfa (13 segnalazioni: 76,5%), seguita dalla classe delle anti-interleuchine (4 segnalazioni: 23,5%). Nel dettaglio, le segnalazioni si riferiscono a: adalimumab (10), etanercept (2), secukinumab (2), certolizumab pegol (1), brodalumab (1) e sarilumab (1). In tutti i casi l'inefficacia terapeutica ha comportato la sospensione del trattamento. Il 41,2% dei pazienti è passato al trattamento con molecole di classe differente, il 23,5% ha cambiato molecola nell'ambito della stessa classe, l'11,8% non ha iniziato altra terapia, il 5,9% è passato ad un altro *brand* della stessa molecola. Per il 17,6% non è stato possibile recuperare il dato in quanto il ritiro del farmaco è avvenuto in un'altra Azienda Sanitaria.

Conclusioni. L'analisi evidenzia che quasi il 50% delle segnalazioni pervenute per questi farmaci sono correlate ad inefficacia terapeutica e conseguente sospensione di terapia. Questi dati sono stati condivisi con gli specialisti interessati, per mettere in luce l'incidenza di inefficacia relativa ai trattamenti biotecnologici e l'importanza dell'attività di farmacovigilanza per favorire una miglior conoscenza dei farmaci.

PSORIASI E FARMACI BIOLOGICI: STIMA DELL'ADERENZA DA BANCHE DATI AMMINISTRATIVE TOSCANE TRAMITE MODELLI GROUP-BASED TRAJECTORY MODELING

Limoncella Giorgio (a), Giometto Sabrina (b), Baglietto Laura (b), Tuccori Marco (c,d), Gini Rosa (e), Lucenteforte Ersilia (a)

(a) *Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni Giuseppe Parenti, Università degli Studi, Firenze*

(b) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Statistica Medica, Università degli Studi, Pisa*

(c) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Farmacologia e Farmacovigilanza, Università degli Studi, Pisa*

(d) *Unità di Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi, Pisa*

(e) *Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze*

Introduzione. La Psoriasi (PSO) è una malattia infiammatoria cutanea. Il trattamento farmacologico mira alla riduzione dell'infiammazione e quindi della gravità dei sintomi, non essendo ancora disponibile una cura definitiva. Le forme lievi vengono trattate con terapie topiche, mentre quelle moderate-severe richiedono trattamenti sistemici, convenzionali e biologici. Questi ultimi sono stati ampiamente utilizzati negli scorsi decenni, rappresentando una terapia più mirata rispetto al trattamento convenzionale. L'aderenza al trattamento farmacologico è un aspetto cruciale nella gestione della patologia. I metodi attualmente utilizzati per stimare l'aderenza spesso forniscono un'unica stima puntuale relativa a un periodo di osservazione. Questo approccio, sebbene utile, non permette di evidenziare le dinamiche temporali del fenomeno. Questo studio ha lo scopo di modellare nel tempo l'aderenza ai farmaci biologici e di individuarne i predittori, in soggetti con psoriasi residenti in Toscana.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo e selezionato i soggetti con una prima dispensazione di etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab o secukinumab tra il 1° gennaio 2011 e il 31 dicembre 2016. La data di prima dispensazione è stata definita come data indice. Sono stati inclusi solo i nuovi utilizzatori, ossia soggetti senza dispensazioni di farmaci biologici di interesse nell'anno precedente la data indice. Abbiamo considerato soggetti con psoriasi (ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso con diagnosi principale o secondaria, codice ICD-9-CM 696.1, o esenzione, codice 045 cinque anni prima o un anno dopo la data indice, oppure visita dermatologica un anno prima o dopo la data indice). Sono stati inclusi solo i soggetti con almeno tre anni di osservazione dopo la data indice. Il periodo di osservazione è stato suddiviso in trimestri (12 periodi), e per ogni soggetto abbiamo calcolato l'aderenza trimestrale in base ai giorni coperti dal farmaco, utilizzando la *Defined Daily Dose (DDD)* come stima della copertura di ciascuna dispensazione, rispetto al totale dei giorni di osservazione (con *Medication Possession Ratio, MPR*). L'aderenza trimestrale è stata poi categorizzata in una variabile binaria ("Aderente": aderenza $\geq 80\%$, "Non aderente": $< 80\%$). Abbiamo utilizzato il *Group Based Trajectory*

Model (GBTM) per raggruppare i soggetti in base all'andamento temporale dell'aderenza, e modellare una traiettoria per ogni gruppo. In particolare, abbiamo selezionato il numero ottimale di gruppi in base all'accuratezza (ovvero il *Bayesian Information Criterion*) e alla complessità del modello. Successivamente, per ogni gruppo, abbiamo individuato il modello logit polinomiale che meglio descriveva la traiettoria. Infine, abbiamo selezionato le covariate che modificavano significativamente la probabilità del soggetto di appartenere a una specifica traiettoria.

Risultati. Sono stati identificati 7.061 soggetti con una prima dispensazione di farmaco biologico per la psoriasi nel periodo di inclusione. La coorte finale includeva 1.838 soggetti. Alla data indice, 973 soggetti (52,9%) erano donne. L'età media corrispondeva a 51,6 anni (Deviazione Standard-DS 15,2). I soggetti iniziavano la terapia con biologico per la psoriasi principalmente con adalimumab (770, 41,9%), seguito da etanercept (758, 41,2%), infliximab (159, 8,7%), ustekinumab (115, 6,3%) e secukinumab (36, 2,0%). Abbiamo identificato quattro traiettorie di nuovi utilizzatori di farmaci biologici per la psoriasi: declino precoce dell'aderenza (1), declino tardivo dell'aderenza (2), alta aderenza (3), moderata aderenza (4). L'inizio del trattamento biologico con infliximab e ustekinumab, rispetto a etanercept, è associato a una maggiore probabilità di appartenere al gruppo alta aderenza a parità delle altre covariate considerate (sesso, età, tipo di farmaco biologico, utilizzo di farmaci non biologici e utilizzo di glucocorticoidi). L'essere anziano, rispetto all'essere adulto, è associato a una maggiore probabilità di appartenere al gruppo declino precoce dell'aderenza rispetto al gruppo alta aderenza. L'uso di farmaci non biologici prima della data indice riduce significativamente la probabilità di appartenere al gruppo declino precoce dell'aderenza rispetto al gruppo alta aderenza, mentre l'uso di glucocorticoidi è associato a una maggiore probabilità di appartenere al gruppo declino precoce dell'aderenza rispetto al gruppo alta aderenza.

Conclusioni. Sono risultati predittori di un'alta aderenza l'uso di infliximab e ustekinumab come farmaci indice, il non utilizzo di glucocorticoidi e l'utilizzo di farmaci convenzionali per la psoriasi precedentemente al biologico. Un'età superiore ai 65 anni è risultata invece associata a un declino precoce dell'aderenza. L'applicazione di un modello GBTM per l'aderenza ai farmaci biologici per la psoriasi si è mostrato uno strumento utile per comprendere e predire i comportamenti dei pazienti nel tempo. Questo lavoro può offrire preziose indicazioni per interventi mirati volti a migliorare l'aderenza ai farmaci biologici in soggetti con psoriasi in Italia. Tuttavia, è importante considerare alcune limitazioni, tra cui la mancanza di informazione sul motivo della riduzione di aderenza, che influisce sull'interpretazione dell'andamento della stessa.

NUOVA FRONTIERA PER LA PARITÀ DI GENERE NELLA POLICITEMIA VERA

Lioni Maria Francesca

*Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera Azienda Universitaria-Ospedaliera
Policlinico Umberto I, Roma*

Introduzione. La Policitemia Vera (PV) è una neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL1 negativa caratterizzata dalla proliferazione eccessiva della linea midollare eritrocitaria con conseguente eritrocitosi. Si tratta di una patologia rara: il tasso di incidenza annuale è compreso tra lo 0,4 e il 2,8 per 100.000 abitanti in Europa. L'età media della diagnosi è 60-65 anni, ma può manifestarsi a qualsiasi età. Colpisce maggiormente le persone di sesso maschile. Il numero di terapie disponibili per la PV è molto limitato. L'inibitore JAK1/2 ruxolitinib è il trattamento di scelta in caso di resistenza/intolleranza all'idrossiurea (HU) e da circa un anno è stato autorizzato anche il ropeginterferone alfa-2b.

Metodi. L'analisi è stata condotta attraverso la valutazione della letteratura, la consultazione dei registri AIFA ed il confronto con i clinici e con i pazienti.

Risultati. Attualmente i pazienti in trattamento presso il nostro centro sono 36, di cui circa la metà sono donne. Il 3% di queste donne è in età fertile e rappresenta una piccola popolazione con bisogni in parte diversi dagli altri. Secondo le statistiche le donne con PV sono costrette ad avere meno figli o a non averne a causa dei pericoli nei quali incorrono per la malattia come trombosi, emorragie, tumori secondari. Non possono interrompere la terapia, ma il ruxolitinib è controindicato in gravidanza. Attraverso la collaborazione di un team multidisciplinare (farmacista ospedaliero, ematologo, ecc.) è stato analizzato il caso di una donna affetta da PV che riferiva di voler intraprendere una gravidanza. La ricerca di un'alternativa terapeutica autorizzata e rimborsata si è conclusa con la richiesta di inserimento del ropeginterferone alfa-2b nel Prontuario Aziendale. Il farmaco prevede una fase di titolazione, che in questo caso è durata 3 mesi. Prima della sua autorizzazione, le pazienti in età fertile affette da PV che intendevano intraprendere una gravidanza avevano molta difficoltà nella gestione della malattia. Questo perché, come accade per la maggior parte dei farmaci, negli studi registrativi non si tiene conto della popolazione femminile. La stragrande maggioranza dei trials viene condotta sull'uomo. In questo caso specifico, le pazienti in età fertile si trovano ad affrontare una malattia rara e a non avere possibilità di scelta in tema di gravidanza.

Conclusioni. Il ropeginterferone alfa-2b si configura quindi come una nuova frontiera per la parità di genere. L'avanzare della ricerca nelle malattie rare dovrebbe mirare a dare risposta ai bisogni insoddisfatti dei pazienti, tenendo in considerazione il genere e le funzioni riproduttive e promuovendo l'empowerment dei pazienti. Porre l'attenzione sulla salute delle donne significa anche sviluppare percorsi terapeutici appropriati e basati sul "genere".

INDICATORI DI *PERFORMANCE* NELLA GESTIONE DELLA QUALITÀ DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Lizzi Luana (a), Gaudio Francesco (a), Palazzo Daniele (a), Scarpelli Rita Francesca (b), Piro Brunella (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Calabria, Catanzaro

(b) Dipartimento Salute e Welfare, Settore n. 3, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. La Procedura Operativa per i Centri Regionali di Farmacovigilanza, rev01_novembre 2022, invita alla adozione di un Sistema di Gestione della Qualità che “copra aspetti riguardanti struttura organizzativa, responsabilità, attività (procedure e processi) e risorse, compresa un’appropriata gestione della documentazione”. Con lo scopo di assicurare che tutte le attività di farmacovigilanza connesse al Centro vengano condotte con i più alti standard qualitativi ed etici in conformità ai requisiti regolatori, è stato elaborato un Manuale della Qualità rivolto a tutto il personale che opera nel Centro. Questo si propone di fornire informazioni accessibili, standardizzate e riproducibili onde agire in conformità a quanto in esso richiesto e descritto, secondo specifiche Procedure Operative Standard. Elementi chiave di un Sistema di Gestione della qualità sono gli Indicatori di *Performance*. Obiettivo del presente lavoro è quello di dimostrare come, attraverso l’ottimizzazione dell’utilizzo delle risorse e seguendo specifiche procedure operative, si possa mantenere un livello qualitativo costante e riproducibile del proprio operato che si riflette in un aumento dell’efficacia ed efficienza dei processi interni.

Metodi. Abbiamo considerato il processo “Validazione schede Online” all’interno della procedura operativa interna del Centro che prevede un iter specifico: richieste, solleciti e supporto tecnico ai Responsabili Locali secondo cadenze prestabilite al fine di ottimizzare la tempistica di inserimento schede, con abbattimento del ritardo medio. Attraverso la funzione Monitoraggio nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza abbiamo ricavato due Indicatori di *Performance* Consuntivi o Ritardo al fine di valutare: percentuale di segnalazioni validate con ritardo/totale delle schede di segnalazioni online e ritardo medio (espresso in giorni).

Risultati. Il periodo considerato va da gennaio 2023 a giugno 2024 suddiviso in semestri. L’implementazione ed attuazione della Procedura operativa e la misurazione dell’indicatore appositamente definito, ha evidenziato un miglioramento del dato della *performance* che va da una percentuale di segnalazioni online validate del 39,47% - ritardo medio di 51,8 giorni (gennaio–giugno 2023), al 28,52% - ritardo medio 3,4 giorni nel periodo luglio-dicembre 2023, al 20,23% - ritardo medio 3,5 giorni (gennaio-giugno 2024).

Conclusioni. L’adozione di una specifica Procedura Operativa richiamata nel Manuale della Qualità del Centro, ha permesso una progressiva riduzione sia la tempistica di validazione delle schede che i giorni di ritardo medio, già evidenziabile in un medio periodo. Si prevede una progressiva applicazione di analoghi indicatori di *performance* ad ogni processo misurabile per il raggiungimento di tutti gli obiettivi attesi e previsti dal nostro Centro Regionale di Farmacovigilanza.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE PER I MEDICINALI DEL SISTEMA NERVOSO IN CALABRIA

Lizzi Luana (a), Gaudio Francesco (a), Palazzo Daniele (a), Scarpelli Rita Francesca (b), Piro Brunella (a)

(a) Centro Regionale di Farmacovigilanza Calabria, Catanzaro

(b) Dipartimento Salute e Welfare, Settore n. 3, Regione Calabria, Catanzaro

Introduzione. La classificazione ATC-N - farmaci del sistema nervoso, comprende una serie di medicinali utilizzati per il trattamento di disturbi neurologici e psichiatrici. La suddivisione in categorie terapeutiche comprende farmaci che agiscono secondo diversi meccanismi d'azione e sono utilizzati in maniera mirata in specifici ambiti terapeutici. L'analisi e monitoraggio degli effetti collaterali è cruciale per il successo del trattamento. Obiettivo di questo lavoro è fornire un'analisi dettagliata delle reazioni avverse segnalate rispetto alle diverse sottoclassi ATC-N negli anni 2019-2023 in Calabria.

Metodi. L'analisi ha valutato tutte le schede di segnalazione spontanea con farmaco sospetto un medicinale appartenente alla categoria ATC-N della regione, presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, esclusa *EudraVigilance*, nel periodo in studio. Sono stati selezionati ed analizzati i cinque ATC IV livello con il maggior numero di segnalazioni.

Risultati. Delle 508 segnalazioni spontanee rilevate, 68 sono relative a medicinali appartenenti all'ATC N06AB (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), 67 riguardano la categoria N05AH (diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine), 47 la N05AX (altri antipsicotici), 47 la N05BA (derivati benzodiazepinici), 47 N06AX (altri antidepressivi). Nel gruppo dei N06AB la paroxetina rappresenta il 33,8% di segnalazioni che sono di tipo oculare, cardiache, riduzione della libido, insonnia; la sertralina (29,4%): alterazioni ponderali, ematologiche, angoscia e confusione; escitalopram rappresenta il 16,18% dei casi con alterazioni epatiche e cefalea. Nel gruppo N05AH: olanzapina (47,8%), edemi, aumento ponderale, sintomi extrapiramidali, disfunzione sessuale; quetiapina (32,8%) ipersedazione, tachicardia, alterazioni intervallo QT ed enzimi epatici, emicrania; clozapina (16,42%), xerostomia, aumento ponderale e alterazioni enzimatiche. Tra gli altri antipsicotici-N05AX aripiprazolo (59,6% delle segnalazioni) presenta eventi gastrointestinali con nausea e scialorrea, aumento ponderale e alterazioni dell'intervallo QT, enuresi, disuria o ritenzione urinaria, reazioni cutanee. Il lorazepam (42,5%), vertigine e stato confusionale; l'alprazolam (23,4%) capogiro, cefalea e sonnolenza sono i più rappresentati tra i derivati benzodiazepinici (N05BA). Negli altri antidepressivi (N06AX): vortioxetina (40,4%) nausea, bruciore degli occhi, secchezza oculare e congiuntivite, impotenza; duloxetina (27,7%), bradicardia sinusale e ipertensione arteriosa, disuria, pollachiuria e ritenzione urinaria.

Conclusioni. L'analisi dimostra come l'attenzione sulla categoria terapeutica dei medicinali del Sistema Nervoso-ATC-N negli anni sia mantenuta costante. Le condizioni neurologiche e psichiatriche, spesso accompagnate da stigmatizzazione sociale, richiede un approccio di tipo complesso e multidisciplinare, con una personalizzazione della terapia ed uno stretto monitoraggio della stessa rispetto alla efficacia ed alla sicurezza al fine di

ottimizzare i risultati clinici. Le differenti reazioni avverse emerse contribuiscono a migliorare le conoscenze al fine di implementare l'uso appropriato con riduzione delle complicanze a vantaggio dei pazienti.

📄 ANOMALIE DI IMAGING LEGATE ALL'AMILOIDE (ARIA) E ANTICORPI MONOCLONALI PER IL TRATTAMENTO DELL'ALZHEIMER: ANALISI DEI CASI MEDIANTE "OPENVIGIL 2.1"

Marano Giuseppe, Annunziata Arianna, Ippoliti Ilaria, Cutillo Maria, Mayer Flavia, Spila Alegiani Stefania, Salvi Emanuela, Menniti Ippolito Francesca, Da Cas Roberto
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. Gli anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer hanno dimostrato efficacia nella riduzione dell'accumulo della beta-amiloide ma, negli studi preclinici, sono emersi alcuni effetti collaterali, potenzialmente fatali tra cui le Anomalie di *imaging* legate all'amiloide (*Myloid-Related Imaging Abnormalities* - ARIA) come edema temporaneo in una o più aree del cervello (ARIA-E) oppure come microemorragie superficiali (ARIA-H). Attualmente negli Stati Uniti sono autorizzati dalla *Food and Drug Administration* aducanumab, lecanemab e donanemab mentre l'Agenzia Europea del Farmaco non ha espresso parere favorevole all'autorizzazione per la loro immissione in commercio. Obiettivo della presente analisi è valutare le segnalazioni spontanee *post-marketing* contenute nel database OpenVigil 2.1-MedDRA-v24 correlate all'impiego di aducanumab (ATC N06DX03) e lecanemab (ATC N06DX04).

Metodi. In OpenVigil, sono stati selezionati i termini "aducanumab" e "lecanemab" nel campo *Drug* e *Primary suspect* e *Secondary suspect* nel campo *Role of drug*. È stato inserito un filtro temporale (periodo 07/06/2021-30/06/2024 per aducanumab e 01/06/2023-30/06/2024 per lecanemab) e geografico per selezionare le segnalazioni successive alla data d'immissione in commercio dei due farmaci commercializzati negli Stati Uniti. Il donanemab non è stato incluso nell'analisi in quanto autorizzato a luglio 2024. I casi identificati utilizzando una specifica funzione del sistema sono stati esportati in formato Excel. Dopo aver identificato ed eliminato i duplicati, è stata condotta un'analisi descrittiva dei fattori sociodemografici dei casi, degli eventi avversi e dei farmaci concomitanti.

Risultati. Sono stati identificati un totale di 135 casi di ARIA, in 17 casi il farmaco sospetto era l'aducanumab e in 118 il lecanemab. L'età mediana dei casi segnalati risulta di 77 anni (*range* interquartile 70-81,5 anni) per aducanumab (18% dato assente) e 73 anni (*range* interquartile 69-77 anni) per lecanemab (27% dato assente). I maschi rappresentano il 58,8% dei pazienti trattati con aducanumab e il 38,8% di quelli trattati con lecanemab. Gli eventi segnalati per aducanumab sono stati ARIA (1), ARIA-E (5), ARIA-H (6) e ARIA-E più ARIA-H (5); per lecanemab ARIA (27), ARIA-E (35), ARIA-H (20) e ARIA-E più ARIA-H (36). Tra i pazienti trattati con aducanumab i farmaci concomitanti maggiormente riportati sono inibitori dell'acetilcolinesterasi o memantina (41%), florbetapir (29,4%), antiaggreganti (23,5%), ipolipemizzanti (23,5%), antipertensivi (17,6%) e farmaci per asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (17,6%). Nel gruppo dei pazienti in trattamento con lecanemab, invece, quelli maggiormente riportati sono inibitori dell'acetilcolinesterasi o memantina (89,8%), antipertensivi (61,8%), antidepressivi/antipsicotici (60,1%) ed ipolipemizzanti (55,1%).

Conclusioni. Nonostante le limitazioni derivanti dalla segnalazione spontanea, la presente analisi, basata su dati di farmacovigilanza *post-marketing*, conferma che le anomalie di *imaging* legate all'amiloide sono un evento avverso non trascurabile nei pazienti con malattia di Alzheimer in trattamento con anticorpi monoclonali. I dati confermano, altresì, l'importanza di un costante monitoraggio per una migliore definizione del profilo di rischio di questi farmaci dopo l'immissione in commercio, anche nell'ottica di una rivalutazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco.

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA IN CORSO DI TERAPIA CON EMICIZUMAB: ANALISI MEDIANTE “OPENVIGIL 2.1”

Marano Giuseppe, Annunziata Arianna, Ippoliti Ilaria, Cutillo Maria, Cavaliere Giulia, Massari Marco, Morciano Cristina, Salvi Emanuela, Da Cas Roberto
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. L’emicizumab è un anticorpo bispecifico progettato per legare a ponte il fattore IX attivato ed il fattore X della coagulazione, allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante, necessaria per un’efficace emostasi nei soggetti con emofilia A. Il farmaco è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* il 16 novembre 2017. Durante gli studi clinici la microangiopatia trombotica (*Thrombotic MicroAngiopathy* - TMA) è stata tra le reazioni più gravi segnalate in particolare quando somministrato in concomitanza con il concentrato di Complesso Protrombinico Antiemofilico Umano Attivato (aPCC). Obiettivo della presente analisi è valutare attraverso le segnalazioni spontanee *post-marketing* contenute nel database OpenVigil 2.1-MedDRA-v24 il rischio di TMA correlato all’emicizumab.

Metodi. In OpenVigil, è stato selezionato il termine “emicizumab” nel campo *Drug, Do not filter* nel campo *Role of drug e thrombotic microangiopathy* nel campo *Adverse event - PT*. Il periodo temporale in studio va dal 1° gennaio 2018 al 30 aprile 2024. I casi di TMA, identificati tramite apposita query, sono stati esportati in formato Excel. Una specifica funzione del sistema OpenVigil ha consentito di calcolare il *Reporting Odds Ratio* (ROR). Una descrizione dei casi è stata eseguita anche attraverso la consultazione dell’*FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) *Public Dashboard*.

Risultati. Nel corso del periodo in studio sono stati riportati nel database OpenVigil sei casi di TMA che corrispondevano a quelli riportati nel FAERS. Nel 83,3% dei casi i pazienti sono maschi. Tutti i casi segnalati sono gravi e hanno richiesto ospedalizzazione ad eccezione di uno; in un caso si riporta che il paziente è stato in pericolo di vita e in un altro è riportato il decesso. Il ROR per TMA è pari a 2,73 (Intervallo di Confidenza 95%, 1,225-6,085). Dall’analisi del FAERS risulta che in tutte le segnalazioni sono presenti farmaci concomitanti. In particolare, in quattro casi era segnalata la somministrazione di aPCC ed in due di essi era somministrato anche il fattore VII ricombinante attivato.

Conclusioni. Questa analisi delle segnalazioni di farmacovigilanza tramite lo strumento OpenVigil rileva un aumento del tasso di segnalazione di trombosi venose per emicizumab rispetto a quanto osservato per altri farmaci, confermando quanto già rilevato negli studi pre-registrativi. Pertanto, un costante monitoraggio è necessario per raccogliere ulteriori evidenze sul rischio di TMA nei pazienti in trattamento con emicizumab, specie quando utilizzato insieme all’aPCC.

FARMACOVIGILANZA ATTIVA E RICONCILIAZIONE TERAPEUTICA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Mariani Ilaria (a), Mosini Giulia (a), Cheli Stefania (a), Lombardi Niccolò (b), Sullo Maria Giuseppa (c), Spina Edoardo (d), Crescioli Giada (b), Rafaniello Concetta (c), Cicala Giuseppe (d), Marangon Veronica (e), Folchino Rachele (f), Vecchio Silvia (g), Dinegro Sofia (a), Pannizzo Sofia (a), Clementi Emilio (a,h), Radice Sonia (a)

(a) *Struttura Complessa Farmacovigilanza e Ricerca Clinica, Centro Internazionale per gli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi, Milano*

(b) *Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze*

(c) *Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli*

(d) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Messina*

(e) *Unità di Farmacovigilanza, Agenzia di Tutela della Salute Monza e Brianza, Lecco*

(f) *Dipartimento di Farmacia, Agenzia di Tutela della Salute, Milano*

(g) *Unità di Controllo delle Prestazioni Farmaceutiche e Protesiche Territoriali-HTA, Agenzia di Tutela della Salute, Pavia*

(h) *Istituto Scientifico IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. La carenza di conoscenze farmacologiche in ambito pediatrico rappresenta una questione irrisolta. La limitata inclusione della popolazione pediatrica nelle sperimentazioni cliniche rende necessaria l'applicazione di un approccio empirico per la gestione della terapia, basato sull'estrapolazione dei dati ottenuti negli studi condotti su adulti. Le differenze anatomiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche, unite al frequente ricorso dell'uso *off-label* in questa categoria di pazienti, comportano potenziali rischi di inefficacia farmacologica, insorgenza di reazioni avverse ed interazioni farmacologiche. La segnalazione spontanea può quindi essere un valido strumento per ottenere maggiori evidenze sul rapporto rischio/beneficio dei farmaci utilizzati in età pediatrica. L'obiettivo del presente studio *real world* è stato raccogliere ed analizzare sospette reazioni avverse a farmaci e potenziali interazioni farmacologiche, per ottenere ulteriori informazioni sul profilo di sicurezza dei farmaci in età pediatrica.

Metodi. È stato condotto uno studio di farmacovigilanza attiva e di riconciliazione terapeutica su reazioni avverse ed interazioni farmacologiche insorte nella popolazione pediatrica e pervenute presso il Servizio di Farmacovigilanza dell'Ospedale Sacco dal 2020 al 2022. Allo studio hanno partecipato Lombardia, Toscana, Campania e Sicilia. I dati raccolti includevano dati personali, condizione clinica, terapia somministrata, gravità delle interazioni farmacologiche ed informazioni relative alle reazioni avverse associate all'interazione. I dati raccolti sono stati analizzati mediante un'analisi di statistica descrittiva.

Risultati. Sono state raccolte 1.513 sospette segnalazioni di reazioni avverse a farmaci. L'età media era di 6,8 ($\pm 5,8$) anni e nessuna prevalenza di genere era presente. Gli antinfettivi ad uso sistemico sono risultati la classe farmacologica più implicata nell'insorgenza di reazioni avverse (88,6%), seguita dai farmaci appartenenti alla classe del sistema nervoso (22,3%). Sono state individuate 251 potenziali interazioni che hanno portato ad almeno una reazione avversa nel 9,6% dei casi: 7 sono risultate controindicate, 6 maggiori, 10 moderate e 1 minore. Le classi più frequentemente coinvolte nelle interazioni farmacologiche sono state il sistema nervoso (64,6%) e gli antinfettivi ad uso sistemico (18,8%).

Conclusioni. Gli antinfettivi ad uso sistemico sono risultati la categoria terapeutica più implicata nell'insorgenza di reazioni avverse, in linea con l'aumento di segnalazioni per i vaccini COVID-19, mentre i farmaci attivi sul sistema nervoso sono stati più frequentemente riportati come causa di interazioni farmacologiche. Questo studio dimostra che la farmacovigilanza attiva e la riconciliazione terapeutica possono essere delle valide strategie per promuovere la consapevolezza sull'utilizzo dei farmaci in pazienti pediatrici, con il fine ultimo di prevedere l'insorgenza di sospette reazioni avverse a farmaci ed interazioni farmacologiche, contribuendo alla personalizzazione della terapia.

UTILIZZO DEI DATI SINTETICI NEGLI STUDI DI FARMACOEPIDEMIOLOGIA BASATI SU ANALISI DISTRIBUITE

Mayer Flavia, Massari Marco, Cutillo Maria, Morciano Cristina, Da Cas Roberto, Marano Giuseppe, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Annunziata Arianna, Spila Alegiani Stefania
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. I dati sintetici sono dati artificiali generati a partire da dati reali, e devono soddisfare due requisiti essenziali: preservare le relazioni tra le variabili del dataset originale e, al contempo, evitare di mantenere le combinazioni specifiche di informazioni relative a ciascun individuo. Queste due caratteristiche consentono di ottenere risultati statistici equivalenti a quelli derivati dall'analisi del dataset originale, garantendo al tempo stesso una completa anonimizzazione dei soggetti. Di conseguenza, si sta valutando se l'utilizzo dei dati sintetici possa migliorare la conformità alla normativa sulla privacy nel contesto delle analisi distribuite per studi di farmacoepidemiologia *real world*, mantenendo la qualità statistica dei risultati.

Metodi. Saranno esaminati due approcci distinti per la generazione di dati sintetici. Il primo, più innovativo, è basato sulle *Generative Adversarial Networks* (GANs), sviluppato nell'ambito dell'intelligenza artificiale. Questo approccio utilizza due reti neurali in competizione: un generatore e un discriminatore. Il generatore crea dati sintetici a partire dai dati reali, mentre il discriminatore cerca di distinguere i dati reali da quelli sintetici. Il processo continua finché il discriminatore non riesce più a distinguere i due insiemi di dati, a quel punto il generatore rilascia il dataset sintetico finale. Questi metodi vengono solitamente implementati utilizzando Python. Il secondo approccio, più tradizionale, si basa su metodi parametrici o non parametrici, come *Classification And Regression Trees* (CART), per generare ciascuna variabile. Questo metodo può essere implementato utilizzando R.

Risultati. L'unità di farmacoepidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) da tempo conduce studi multi-regionali di farmacoepidemiologia tramite analisi distribuite. Per questo scopo è stato sviluppato un *tool* chiamato "TheShinISS", che viene inviato a ciascuna regione partecipante allo studio. Ogni regione, può utilizzare TheShinISS per elaborare i propri archivi amministrativi strutturati secondo un modello standard (*Common Data Model*) ed effettuare tutti gli step che vanno dai controlli di qualità sui dati, alla generazione del dataset analitico fino alla anonimizzazione del proprio database regionale, che verrà poi inviato all'ISS per l'analisi *pooled*. Per migliorare ulteriormente la conformità alla normativa sulla privacy, prima dell'invio all'ISS sarà generato un dataset sintetico a partire dal dataset analitico regionale. La qualità di questi dati sarà valutata tramite due tipi di indicatori: il primo verificherà l'impossibilità di re-identificare i singoli soggetti, mentre il secondo fornirà una misura comparativa degli indicatori statistici tra variabili sintetiche e reali. Inoltre, verranno confrontati il tempo e il carico computazionale richiesti dai diversi metodi di generazione dei dati.

Conclusioni. Le analisi distribuite rappresentano uno strumento fondamentale per condurre studi di farmacoepidemiologia su popolazione ampie, permettendo di ottenere risultati in tempi relativamente rapidi. Il rispetto della normativa sulla privacy è un aspetto

importante per garantire l'adesione delle regioni a questo tipo di studi, anche al di fuori di contesti emergenziali come la pandemia di COVID-19. L'uso di dati sintetici potrebbe rappresentare una soluzione efficace per conciliare le esigenze delle analisi distribuite con i requisiti della legge sulla privacy.

COMPRENDERE L'UTILITÀ DEL *JOINT MODEL* NEI TRIAL CLINICI NEUROLOGICI

Mayer Flavia (a), Spila Alegiani Stefania (a), Vanacore Nicola (b), Lombardo Flavia (b), Puopolo Maria (c)

(a) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. Le scale Cognitive o Funzionali (CF), insieme al tempo di sopravvivenza o all'insorgenza di eventi specifici, sono comunemente scelte come *endpoint* primari nei trial clinici randomizzati (*Randomized Controlled Trial* - RCT) per malattie neurologiche. Utilizzare modelli statistici longitudinali separati, come il modello lineare a effetti misti (*Linear Mixed Effects* - LME) per i punteggi longitudinali e il modello di Cox per la probabilità di sopravvivenza, possono fornire solo una comprensione parziale di questi due aspetti. Una corretta interpretazione dell'effetto del trattamento, che tiene conto della interrelazione tra i due *endpoint*, può essere ottenuta attraverso un *Joint model*, che consente l'analisi simultanea dei due *endpoint* longitudinali, il declino e la sopravvivenza. L'obiettivo è dimostrare l'applicazione di un modello congiunto utilizzando dati simulati di un RCT per un trattamento neurologico, considerando valutazioni longitudinali di una scala CF e la sopravvivenza.

Metodi. In un RCT simulato che coinvolge pazienti con malattia neurologica, viene effettuato un confronto tra un nuovo farmaco e il placebo su un periodo di *follow-up* di 18 mesi. Gli *endpoint* primari includono il declino della scala cognitiva o funzionale e il tempo fino alla morte. Vengono utilizzati due modelli distinti. In primo luogo, viene impiegato un modello LME con la scala CF come variabile dipendente. Gli effetti fissi includono il tempo, l'interazione tra tempo e trattamento, l'età al *baseline* e la scala CF al *baseline*. Gli effetti casuali comprendono il tempo e il tempo al quadrato. In secondo luogo, viene utilizzato un modello di Cox con il tempo alla morte come variabile dipendente. Le variabili indipendenti includono il trattamento e l'età al *baseline*. La funzione di rischio di base è modellizzata utilizzando la distribuzione parametrica di Weibull. I risultati di questi due modelli vengono confrontati con quelli ottenuti da un *Joint model*, in cui sia il modello LME che quello di Cox sono considerati simultaneamente.

Risultati. Rispetto ai singoli modelli LME e Cox, il *Joint model* consente di affrontare correttamente tre aspetti chiave:

- l'effetto del trattamento sulla progressione mensile della malattia, misurata con la scala CF, è aggiustato per la probabilità di sopravvivenza;
- l'effetto del trattamento sulla sopravvivenza in momenti specifici è ottenuto considerando l'effetto indiretto della progressione della malattia. Di conseguenza, l'*hazard ratio* del trattamento nel *Joint model* è tempo-dipendente;
- l'effetto combinato del trattamento sulla sopravvivenza e sulla scala CF è ottenuto confrontando due *Joint model*, uno con e uno senza il termine di trattamento. Un p-

value statisticamente significativo indica che il trattamento migliora la sopravvivenza e/o la scala CF.

Conclusioni. L'approccio integrato del *Joint model* è un metodo efficiente che offre una comprensione più completa dell'interazione tra scale cognitive o funzionali, insieme al tempo di sopravvivenza o l'insorgenza di eventi specifici nelle malattie neurologiche.

RETORICA DELL'EFFICACIA: PROBLEMI CON LA DICOTOMIZZAZIONE DELLE VARIABILI CONTINUE

Mayer Flavia (a), Raschetti Roberto (b), Traversa Giuseppe (b)

(a) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Epidemiologo, Roma

Introduzione. Negli studi randomizzati che valutano l'efficacia di un farmaco, anche in presenza di un *outcome* di natura continua, viene spesso scelto di dicotomizzare la variabile continua in base a uno specifico *cut-off* e di condurre un'analisi dei cosiddetti "responder". Questa analisi consiste nel confrontare la proporzione dei soggetti che, a fine trial, superano il *cut-off* specificato nel gruppo dei trattati e nel gruppo dei controlli (effetto *responder*). L'analisi dei *responder*, tuttavia, può portare a conclusioni discordanti dall'analisi continua.

Metodi. È stata condotta una revisione della letteratura per approfondire le implicazioni statistiche e di interpretazione dei risultati del passaggio da un'analisi continua a un'analisi dei *responder*.

Risultati. I principali sono: 1) nella situazione più semplice in cui l'analisi continua consiste nel confrontare le medie dell'*outcome* nel gruppo trattato e nel gruppo non trattato, si può dimostrare come il *cut-off* scelto per la dicotomizzazione dell'*outcome* continuo può essere definito matematicamente in modo da massimizzare l'effetto *responder*, indipendentemente dal valore minimo considerato clinicamente rilevante (*Minimal clinically important differences*); 2) si può osservare un elevato effetto *responder* anche a seguito di un modesto effetto positivo del farmaco. Questo è dovuto al fatto che, per i pazienti che a inizio trial hanno un valore dell'*outcome* prossimo al *cut-off* scelto per la dicotomizzazione, può essere sufficiente un piccolo effetto del farmaco per superare la soglia e, quanto più è concentrata la distribuzione dei pazienti con valori prossimi al *cut-off*, tanto maggiore sarà la proporzione di pazienti definiti *responder* in base a un modesto effetto del farmaco; 3) la potenza statistica dell'analisi dei *responder* risulta inferiore di almeno il 36% di quella di un'analisi continua. Questo implica, nel caso l'analisi dei *responder* sia pianificata come analisi primaria, la necessità di includere circa il 57% in più di pazienti per ottenere la stessa potenza o di avere una maggior probabilità di commettere un errore di secondo tipo, nel caso in cui l'analisi dei *responder* è condotta come esplorativa.

Conclusioni. Sebbene l'analisi dei *responder* venga spesso preferita per la sua apparente facilità di interpretazione e applicazione nella pratica clinica, in realtà la sua lettura risulta più complessa. Ad esempio, un trattamento può apparire efficace in base all'analisi dei *responder*, anche se nel confronto fra gruppi non si raggiunge una differenza minima clinicamente rilevante nell'analisi continua. Inoltre, è necessario chiarire l'ipotesi sottostante all'analisi dei *responder*, che assume un beneficio clinico "a gradino" in relazione all'*outcome* (nel caso di *outcome* positivi, dove valori maggiori indicano un miglioramento clinico), anziché una progressione lineare come nell'analisi continua. Questa impostazione non riesce a catturare la variabilità degli effetti clinici nei pazienti con valori superiori al *cut-off*,

trattandoli tutti come aventi lo stesso beneficio. Analogamente, i pazienti con valori inferiori al *cut-off* vengono considerati come privi di beneficio, anche se in effetti sono migliorati ma non abbastanza da superare il *cut-off*.

SICUREZZA DEI PREPARATI CONTENENTI RISO ROSSO FERMENTATO: AGGIORNAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DAL SISTEMA ITALIANO DI FITOSORVEGLIANZA

Menniti Ippolito Francesca, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Da Cas Roberto
*Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto
Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione. I preparati a base di riso rosso fermentato contengono monacoline, sostanze ammesse negli integratori alimentari. La struttura chimica della monacolina K (90% di monacoline totali), è identica a quella della lovastatina, principio attivo autorizzato per il trattamento dell'ipercolesterolemia nell'Unione Europea. Nel 2018 l'EFSA (*European Food Safety Authority* - Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) ha condotto una valutazione sulla sicurezza di tali prodotti. Sulla base delle informazioni ottenute dai sistemi di sorveglianza attivi in alcuni Stati membri, tra cui il Sistema Italiano di Fitosorveglianza, ha concluso che gli integratori alimentari avevano un profilo di rischio simile a quello della lovastatina. A seguito di questa valutazione, nel 2022 è stato stabilito a livello europeo che per gli integratori alimentari l'assunzione giornaliera deve apportare meno di 3 mg di monacoline da riso rosso fermentato.

Metodi. Il Sistema Italiano di Fitosorveglianza raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a integratori alimentari inviate da chiunque (operatori sanitari, cittadini e ditte produttrici) osservi una reazione avversa e che sospetti essere associata all'assunzione di tali prodotti. Le segnalazioni possono essere effettuate online attraverso la piattaforma VigiErbe (<https://www.vigierbe.it>). L'ISS valuta tutte le segnalazioni secondo i metodi della farmacovigilanza e fornisce supporto tecnico alle Autorità competenti a livello nazionale e regionale.

Risultati. È stato effettuato un aggiornamento delle segnalazioni inserite nel sistema di fitosorveglianza dal 01/10/2015. Oltre alle 52 segnalazioni, già pubblicate e oggetto della valutazione EFSA, attualmente risultano 78 nuove segnalazioni effettuate da produttori (26), cittadini (30), e professionisti sanitari (22). Le femmine rappresentano il 74% e l'età mediana è pari a 62 anni (IQR 52,5-69,5 anni). In 34 casi sono riportate condizioni concomitanti o predisponenti e segnalati 45 farmaci concomitanti. Nelle 78 segnalazioni sono riportate 143 reazioni avverse e, come atteso, le reazioni rispecchiano quelle già note della lovastatina. In particolare, nel 31% dei casi sono state segnalate reazioni gastrointestinali, nel 14% reazioni di tipo muscolo-scheletrico e del tessuto cutaneo/sottocutaneo (14%) e nel 6% danni a livello epatico.

Conclusioni. Il Sistema Italiano di Fitosorveglianza è risultato uno strumento fondamentale a supporto delle autorità europee nella valutazione della sicurezza di integratori a base di riso rosso. Tale sistema è l'unico che permette il monitoraggio continuo della sicurezza degli integratori alimentari su tutto il territorio nazionale, identificando precocemente eventuali segnali di allarme o sottogruppi di popolazione maggiormente a rischio al fine di garantire la protezione della salute pubblica.

SICUREZZA DELLE PREPARAZIONI MAGISTRALI DI CANNABIS IN ITALIA

Menniti Ippolito Francesca, Ippoliti Ilaria, Salvi Emanuela, Marano Giuseppe, Da Cas Roberto

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. In Italia l'uso di preparazioni magistrali a base di cannabis segue specifici percorsi di accesso per inefficacia, non tollerabilità o resistenza a terapie convenzionali in particolari condizioni cliniche. Le informazioni disponibili sulla sicurezza d'impiego derivano da studi eterogenei spesso non confrontabili, rendendo complessa la valutazione del rapporto beneficio/rischio. Tuttavia, vi sono evidenze di Reazioni Avverse (RA) durante il trattamento con tali preparati. L'obiettivo di questo studio è fornire dati sulle segnalazioni spontanee di RA a preparati di cannabis ad uso medico in Italia al fine di incrementare le conoscenze sulla sicurezza d'impiego di tali prodotti.

Metodi. Dal 2015, l'Istituto Superiore di Sanità raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di RA di cannabis ad uso medico attraverso il Sistema Italiano di Fitovigilanza. Attualmente chiunque può effettuare una segnalazione (professionisti sanitari, aziende, cittadini) tramite il sito web VigiErbe (www.vigierbe.it). Il Sistema permette di raccogliere e analizzare dati relativi a caratteristiche cliniche dei pazienti, informazioni sul prodotto sospetto, sulle RA e su farmaci concomitanti. Le segnalazioni sono codificate tramite il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Per tutte è stata eseguita la valutazione del nesso di causalità, utilizzando la scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità modificata.

Risultati. Dal 30 novembre 2015 al 30 giugno 2024, sono state raccolte 210 segnalazioni di RA relative a preparazioni galeniche a base di cannabis. Nel 97% dei casi il segnalatore era un professionista sanitario. L'età mediana era 60 anni (IQR 50-72 anni), e il numero delle femmine era tre volte superiore ai maschi.

Conclusioni. Questo è il primo approfondimento relativo a tutte le segnalazioni effettuate a livello dell'intero territorio nazionale italiano. Le RA riportate nel nostro sistema di sorveglianza sono coerenti con quelle descritte in letteratura; nella valutazione del rapporto beneficio/rischio è fondamentale considerare il rischio di interazione farmacologica. Le segnalazioni spontanee non sono lo strumento adeguato a quantificare e identificare i fattori di rischio delle RA legate alla cannabis per uso medico, ma rappresentano il punto di partenza per una rivalutazione continua e tempestiva del profilo beneficio/rischio di tali prodotti.

PROTOCOLLI PER IL BUON USO DEGLI ANTIBIOTICI IN COMUNITÀ: ESPERIENZA DELL'AZIENDA USL DI REGGIO EMILIA

Mezzadri Sergio (a), Filippini Sofia (b), Valcavi Annamaria (b), Ferretti Alessandra (b), Filippi Simone (b), Marchi Francesco (b), Manghi Lucrezia (b), Massari Marco (c), Fonto Alessandra (a), Violi Federica (a), Gandolfi Alberto (d), Bianconi Lina (d), Casini Elena (d), Pinna Valentina (d), Bardaro Marcellino (e), Russello Giuseppe (e), Nardini Paola (e), Cavazzuti Laura (f), Lucchesi Davide Maria (g), Fares Lidia (b), Gradellini Federica (b), Gentile Cinzia (h)

(a) Dipartimento di Cure Primarie, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(b) Dipartimento Farmaceutico, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(c) Malattie Infettive, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(d) Medico di Medicina Generale, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(e) Laboratorio di Microbiologia, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(f) Direzione Medica, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(g) Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

(h) Direzione Sanitaria, IRCCS, Azienda Usl, Reggio Emilia

Introduzione. L'impiego frequente e, talvolta, inappropriato degli antibiotici ha contribuito allo sviluppo di resistenze batteriche. Per contrastare tale fenomeno è necessario adottare buone pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero e territoriale. Il Gruppo Operativo Antibiotici dell'Azienda USL di Reggio Emilia ha avviato un progetto di miglioramento volto a produrre protocolli per le infezioni batteriche comunitarie rivolti ai medici di medicina generale per la corretta diagnosi, gestione e trattamento delle più comuni infezioni causate da batteri negli adulti.

Metodi. Sono stati redatti protocolli per infezioni respiratorie, urinarie, gastroenteriche e cutanee, basandosi su resistenze locali, evidenze e contesto organizzativo. Per ogni antibiotico è disponibile una scheda con indicazioni farmaco-tossicologiche e di sicurezza. La stesura ha coinvolto un team multidisciplinare di Medici di Medicina Generale, infettivologi, farmacisti, microbiologi e medici di Pronto Soccorso, mentre la revisione è stata affidata ai Nuclei di Cure Primarie. I documenti sono stati diffusi con eventi formativi e una pagina web dedicata. Per misurare l'impatto, sono stati individuati indicatori di farmaco-utilizzo, di partecipazione alla formazione e accessi alla pagina web.

Risultati. Sono stati redatti 21 protocolli e 16 schede farmaco, presentati in eventi formativi tra ottobre 2023 e maggio 2024 (8 edizioni), che hanno visto la partecipazione dei Nuclei di Cure Primarie (adesione 100%). I risultati preliminari del I semestre 2024 evidenziano un aumento degli accessi alla intranet dei protocolli, con una media mensile di 496 accessi su 238 utenti (pari al 78% dei Medici di Medicina Generale). Comparando il I semestre 2024 all'analogo periodo 2023, si evince un calo dei consumi di antibiotici sistemici (11,11 vs 11,51 DDD/1.000 assistibili pesati *die*), dato che risulta più significativo nel primo trimestre dell'anno, anche a fronte dell'andamento della stagione influenzale 2023-2024 (11,29 vs 13,16 DDD/1.000 assistibili pesati *die*).

Conclusioni. In linea con gli obiettivi assegnati dalla Regione Emilia-Romagna, il progetto mira a promuovere l'utilizzo di antibiotici a spettro mirato, favorendo la prescrizione della molecola a miglior profilo, in base alle evidenze più recenti. In particolare, sulla base della classificazione *AWaRe*, il progetto aspira a sensibilizzare l'impiego di antibiotici di tipo *Access*. I risultati, ad oggi promettenti ed in continuo monitoraggio, saranno parte integrante del rapporto condiviso periodicamente con il Gruppo Operativo Antibiotici nell'ottica di consolidare il dato ottenuto. Tra i risultati attesi si prevede un invio più selettivo dei pazienti in Pronto Soccorso e una aumentata segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaco.

INTERVENTO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO PER VERIFICARE E PROMUOVERE L'APPROPRIATEZZA DELLA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA PRESSO UN PRESIDIO OSPEDALIERO

Morati Silvia (a), Martignoni Isabella (b), Grotto Alessandra (b), Filosofo Marianna (c), Gambera Marco (b)

(a) *Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Padova*

(b) *Servizio di Farmacia Ospedaliera, Ospedale P. Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona*

(c) *Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Milano*

Introduzione. L'impiego attuale di albumina è soggetto a fenomeni di iper-utilizzo. Essendo, per di più, una risorsa limitata, la figura del farmacista è fondamentale per garantire l'appropriatezza della prescrizione, arginando l'uso non conforme alle indicazioni autorizzate dall'Agenzia Italiana del Farmaco. L'obiettivo del progetto è stato promuovere il corretto utilizzo dell'albumina somministrata ai pazienti ricoverati in un ospedale veneto e verificare l'efficacia clinica della sua somministrazione a scopo terapeutico.

Metodi. Sono stati utilizzati: modulo di richiesta motivata (già presente nella struttura ospedaliera), Excel, software Dedalus. È stato coinvolto il laboratorio analisi per la raccolta dei valori ematici dei pazienti. L'intervento del farmacista è avvenuto nell'intervallo di tempo che va dall'1 luglio 2022 all'1 luglio 2023 e il lavoro si è articolato in tre momenti. Inizialmente è stato organizzato un primo incontro con i medici per spiegare il progetto; sono state quindi analizzate tutte le richieste motivate che arrivavano in farmacia dai reparti e, in presenza di qualche dubbio, avveniva il contatto telefonico con il reparto. Una volta validata la motivazione e la quantità presente nella richiesta, venivano consegnati i flaconi ed effettuato lo scarico informatico del farmaco al reparto e la compilazione del foglio Excel con i valori ematici del paziente prima e post-somministrazione. L'ultima fase è stata analizzare gli andamenti dei parametri ematici di albumina dei pazienti.

Risultati. Sono giunte in farmacia 373 moduli di richiesta di albumina con 20 indicazioni diverse. In particolare: 78 per "intervento chirurgia maggiore", 65 per "paracentesi grandi volumi", 43 per "enteropatie protidico-disperdenti", 79 per "altro". Estraeendo i consumi emerge che, a seguito dell'intervento del farmacista l'utilizzo di albumina è calato a 3.928 flaconi erogati rispetto al medesimo periodo dell'anno precedente (1 luglio 2021-1 luglio 2022) in cui erano stati erogati 14.517 flaconi. In termini di spesa nell'anno 2021-2022 l'importo è stato pari 284.553,00 €, mentre per il 2022-2023 è sceso a 76.998,00 €. Andando a valutare l'andamento dei valori ematici post somministrazione si è visto che, quando il trattamento era appropriato, i pazienti hanno ottenuto degli esiti positivi con il rientro nei valori di albumina 2,5g/dL.

Conclusioni. Il lavoro ha comportato significativi cambiamenti prescrittivi riflessi sul consumo di albumina non solo mediante la presenza della modulistica personalizzata, ma soprattutto attraverso il dialogo con il medico prescrittore. Il lavoro ha inoltre messo in luce come l'utilizzo dell'albumina ha un'efficacia clinica comprovata quando utilizzato all'interno della prescrivibilità così come definita dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

RILEVAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA, DELL'EFFICACIA E DEI COSTI DELL'ANTIBIOTICO IMPENEM, CILASTATINA E RELEBACTAM

Pagliuca Mena Ilaria, D'Avino Angela, Pistucci Maria, Mattera Valentina, Spatarella Micaela
Azienda Ospedaliera dei Colli, Presidio Ospedaliero Cotugno, Napoli

Introduzione. L'antibiotico imipenem+cilastatina+relebactam, appartiene alla classe dei Carbapenemi ed è classificato come *Reserve*; per tale farmaco l'Agenzia Italiana del Farmaco ha predisposto una scheda di prescrizione cartacea. Il 23 maggio 2022 ha ricevuto una riclassificazione della rimborsabilità che la prevede limitata ai seguenti trattamenti: polmonite acquisita in ospedale, polmonite associata a ventilazione meccanica, negli adulti; batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a una delle condizioni precedenti; infezioni causate da organismi aerobi Gram negativi negli adulti resistenti ai Carbapenemi con opzioni terapeutiche limitate. Scopo di tale lavoro è monitorare l'appropriatezza prescrittiva, l'efficacia e il relativo costo all'interno di un'azienda ospedaliera campana ad indirizzo infettivologico, nell'anno 2023.

Metodi. L'estrapolazione dei dati di appropriatezza prescrittiva è avvenuta attraverso la disamina delle schede cartacee di prescrizione presenti nella farmacia ospedaliera interna alla struttura di riferimento; il dato economico è stato estratto dal Sistema Informativo Contabile della regione Campania.

Risultati. Nel 2023 i pazienti trattati con imipenem, cilastatina e relebactam sono stati 4, di cui 3 maschi e 1 femmina tutti precedentemente trattati con meropenem, fosfomicina e cefiderocol. Per 2 di questi pazienti è stata fatta diagnosi di: infezione grave con resistenza ai carbapenemi con documentata colonizzazione da Gram negativi; per 1 paziente la diagnosi è stata infezione grave causata da gram negativi con resistenza ai carbapenemi, documentata e assenza di altre opzioni terapeutiche; per 1 paziente: infezione grave con resistenza ai carbapenemi, con documentata endemia da Gram negativi. Per i 4 pazienti trattati c'è stato successo terapeutico. Le fiale consumate nell'anno di riferimento sono risultate 196 pari a 20.912,6 €.

Conclusioni. Dall'analisi di questi dati emerge che nonostante il campione sia esiguo, a causa della recente introduzione nel prontuario della struttura di riferimento, l'antibiotico imipenem, cilastatina e relebactam si è rivelato una buona alternativa terapeutica. È importante tener conto come tale specialità medicinale, abbia avuto un'efficacia maggiore rispetto agli altri trattamenti precedentemente effettuati dagli stessi pazienti. Altra considerazione che ne deriva è di intensificare il monitoraggio prescrittivo al fine di auspicare a una maggiore efficacia e sicurezza del trattamento.

ANALISI FARMACOEPIDEMIOLOGICA DELL'USO DI FIDAXOMICINA IN UN OSPEDALE CAMPANO AD INDIRIZZO INFETTIVOLOGICO

Pagliuca Mena Ilaria, D'Avino Angela, Papa Nunzia, Di Girolamo Valeria, Spatarella Micaela
Azienda Ospedaliera dei Colli, Presidio Ospedaliero Cotugno, Napoli

Introduzione. Negli ultimi decenni, il trend delle infezioni da *Clostridioides* difficile, e la relativa mortalità associata, è in crescita. Uno dei maggiori fattori di rischio è considerato il trattamento con antibiotici, poiché alterando l'equilibrio della microflora intestinale, favorisce la proliferazione di questo patogeno, e quindi l'infezione. Oltre che minacciare la salute pubblica, questo fenomeno impatta negativamente anche sulla spesa sanitaria nazionale. In questo lavoro si vuole evidenziare, tramite l'analisi dei consumi dell'antibiotico fidaxomicina, come sia variata la diffusione dell'infezione da *Clostridioides* difficile, quanto il correlato utilizzo dell'antibiotico sia variato dal 2022 al 2023 e quanto l'eventuale incremento di diffusione abbia pesato in termini economici sulla spesa sanitaria di un ospedale ad indirizzo infettivologico campano. Inoltre, per l'anno 2023 si è voluto indagare quante prescrizioni di fidaxomicina fossero per il primo episodio o per episodi di infezione successivi al primo.

Metodi. L'analisi dei consumi di fidaxomicina, sia per il 2022 che per il 2023, è stata effettuata attraverso un'estrazione dal Sistema Informativo Contabile della regione Campania. Il numero di pazienti trattati è stato ricavato dal numero di schede di monitoraggio per la prescrizione di fidaxomicina presentate alla farmacia interna dell'ospedale. Dalle schede, poi, per l'anno 2023 è stato possibile recuperare informazioni circa l'episodio infettivo trattato.

Risultati. Dall'analisi condotta emerge che: nell'anno 2022 il numero di compresse di fidaxomicina consumate è stato di 1.400 unità equivalenti ad una spesa lorda di 75.962,60 €; nell'anno 2023, invece, il numero di compresse consumate risulta essere di 2.020 unità equivalenti ad una spesa lorda di 109.603,18 €. I pazienti trattati nel 2022 sono stati 70 e 101 nel 2023. Il 66% dei pazienti trattati nel 2023 ha ricevuto fidaxomicina al primo episodio di infezione, in quanto non responsivi ai trattamenti di prima linea, e il restante 35% ha assunto fidaxomicina per trattare infezioni da *Clostridioides* difficile ricorrenti. Da questa indagine ne deriva che nell'anno 2023 rispetto all'anno 2022, vi è stato un incremento del consumo di fidaxomicina del 44%.

Conclusioni. Il notevole incremento di utilizzo della fidaxomicina sottolinea quanto sia importante sostenere ed avviare progetti volti alla Sorveglianza delle infezioni da *Clostridioides* difficile che consentano di monitorare l'andamento epidemiologico e identificare tempestivamente l'eventuale emergenza di ceppi ad elevata virulenza, al fine di permettere alle direzioni aziendali e agli operatori sanitari di implementare programmi di intervento mirati contro tali infezioni.

GESTIONE DEI FARMACI CARENTI E APPROVVIGIONAMENTO DEI FARMACI D'IMPORTAZIONE IN UN'AZIENDA OSPEDALIERA CAMPANA AD INDIRIZZO INFETTIVOLOGICO

Pagliuca Mena Ilaria, D'Avino Angela, Guerritore Marco, Musella Francesca, Spatarella Micaela
Azienda Ospedaliera dei Colli, Presidio Ospedaliero Cotugno, Napoli

Introduzione. La casistica dei farmaci carenti è sempre più frequente, vuoi per disagi legati al ciclo di produzione, vuoi per indisponibilità delle materie prime, vuoi per problematiche di tipo regolatorio e distributivo. L'Agenzia Italiana del Farmaco monitora costantemente questo fenomeno pubblicando liste dei farmaci carenti aggiornate. La problematica dell'indisponibilità di farmaci sul territorio nazionale risulta essere una vera e propria minaccia per le aziende sanitarie poiché potrebbero non riuscire a soddisfare il bisogno di salute. In questo panorama, una soluzione al problema è l'importazione dei farmaci carenti da paesi esteri. Scopo di questo lavoro è evidenziare come nell'arco temporale che va dal 2022 al 2024 sia variato il quantitativo di farmaci esteri acquistati da un ospedale ad indirizzo infettivologico campano.

Metodi. I dati sono stati estrapolati dalla revisione delle Determinazioni aziendali degli anni 2022 e 2024, pubblicate sull'Albo Pretorio riguardanti la Fornitura di farmaci esteri non disponibili in convenzione presso il soggetto aggregatore regionale di riferimento.

Risultati. Dalla lettura dei documenti si evince che i farmaci carenti per i quali è stata deliberata una procedura di approvvigionamento dall'estero per il 2022 sono stati 11: aztreonam, penicillina G sodica, rifampicina, acido pirazinoico, terizidone, clofazimina, biltricide, artesunate, etinonamide e pirimetamina. Nel 2024 i farmaci sono 13, in particolare alle specialità medicinali carenti nell'anno precedente si sono aggiunte chlorphenamine, inyesprin e linezolid. Questo incremento comporterà una spesa complessiva annua di 48.389,19 € più IVA.

Conclusioni. Da questi dati si evidenzia come nell'arco di due anni il numero dei farmaci d'importazione anziché diminuire sia aumentato, deduzione alquanto preoccupante che spinge all'adozione di strategie che possano se non arginare, perlomeno, rendere più agevole la gestione dei farmaci carenti. Una proposta potrebbe essere una notifica preventiva da parte delle aziende produttrici di quelli che potrebbero essere i futuri farmaci carenti. In questo modo le aziende sanitarie avrebbero l'opportunità di gestire le scorte in maniera più appropriata e nel mentre iniziare ad avviare le procedure di acquisto estero. Tali iniziative mirate ed incisive garantirebbero, sempre e comunque, ai cittadini l'accesso alle cure.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA PEDIATRICA CON VEDOLIZUMAB E USTEKINUMAB

Pannizzo Sofia (a), Battini Vera (a), Mariani Ilaria (a), Mosini Giulia (a), Carnovale Carla (a), Dinegro Sofia (a), Pelucchi Matteo (b), Panceri Roberto (b), Zuin Giovanna (b), Clementi Emilio (a,c), Radice Sonia (a), Cheli Stefania (a)

(a) *Struttura Complessa Farmacovigilanza e Ricerca Clinica, Centro Internazionale per gli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi, Milano*

(b) *Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

(c) *Istituto Scientifico IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco*

Introduzione. I farmaci biologici sono considerati efficaci per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Nonostante ciò, fino al 25-30% dei pazienti trattati con questi farmaci non manifesta alcun miglioramento clinico dopo l'inizio della terapia (fallimento terapeutico primario) e fino al 40% perde la capacità di risposta ai farmaci nel tempo (fallimento terapeutico secondario). I due farmaci biologici attualmente approvati in Italia per il trattamento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa nei pazienti pediatrici sono infliximab e adalimumab (anti-TNF α). Nei casi di controindicazione a questi farmaci, nei pazienti refrattari alla terapia o intolleranti ad uno specifico anti-TNF α o con perdita di risposta si possono utilizzare vedolizumab o ustekinumab. Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 che si lega in modo specifico all'integrina $\alpha 4\beta 7$, espressa in modo preferenziale sui linfociti intestinali T-helper. Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1 κ interamente umano, che lega l'interleuchina (IL)-12/23. In Italia non si ha ancora l'approvazione per questi due farmaci per la fascia pediatrica e le indicazioni per l'impiego del monitoraggio terapeutico dei farmaci nella pratica clinica sono limitate. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza di vedolizumab e ustekinumab con un approccio combinato di misurazione delle concentrazioni plasmatiche di farmaco e dei marcatori biochimici.

Metodi. Lo studio descrive 8 casi di pazienti pediatrici: 4 trattati con ustekinumab e quattro con vedolizumab. Sono stati raccolti i dati clinici e biochimici prima e dopo i trattamenti. La valutazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e degli anticorpi antifarmaco sono stati effettuati tramite test immunoenzimatici (ELISA).

Risultati. I pazienti, tutti con un decorso severo, prolungato e con molteplici fallimenti farmacologici, hanno risposto bene al trattamento con ustekinumab o vedolizumab ottenendo la remissione clinica (indice pediatrico di attività della malattia minore di 10). L'unica eccezione è stata una paziente che, a seguito di fallimento terapeutico con vedolizumab, è stata sottoposta ad intervento chirurgico. Inoltre, a tutti i pazienti è stata ottimizzata la terapia grazie all'utilizzo del monitoraggio terapeutico dei farmaci e in un paziente sono stati riscontrati elevati livelli di anticorpi anti-ustekinumab. Nonostante ciò, tutti e 4 i pazienti in ustekinumab e 2 in vedolizumab presentavano livelli elevati di calprotectina fecale (>150 ug/g).

Conclusioni. Sulla base dei risultati ottenuti per ciascun paziente è emerso un potenziale ruolo del monitoraggio terapeutico dei farmaci nell'ottimizzazione della terapia biologica. Inoltre, i nostri risultati suggeriscono l'importanza della combinazione del monitoraggio terapeutico dei farmaci con i marcatori clinici e biochimici.

CASE REPORT SULL'USO DI TREPOSTINIL IN GRAVIDANZA

Panzarino Miriam Domenica (a), Terrone Angela (a), Ziaccardi Maria Valeria (b), Amendolagine Sabrina (b), Sgarangella Angelica (b), Antonacci Stefania (b)

(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

(b) Dipartimento Gestione del Farmaco, Azienda Sanitaria Locale, Bari

Introduzione. L'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP), è una patologia caratterizzata da un aumento della pressione nelle arterie polmonari, con un'età media alla diagnosi di circa 50 anni. I dati epidemiologici mostrano una maggiore incidenza nelle donne e, in alcuni casi, può manifestarsi durante la gravidanza, sebbene la relazione tra gravidanza e malattia sia ancora poco chiara. Le variazioni emodinamiche tipiche della gravidanza, e durante il travaglio, sono scarsamente tollerate dalle pazienti con IAP, causando frequentemente un peggioramento clinico e un'alta mortalità materna e fetale. Nel *case report* viene descritto l'uso del treprostnil in una paziente di 39 anni con IAP diagnosticata alla 14^a settimana di gravidanza. I farmaci di prima linea per la gestione dell'IAP: bosentan, ambrisentan, sildenafil, tadalafil e riociguat, sono controindicati in gravidanza a causa del loro potenziale teratogeno. Treprostnil, farmaco di seconda linea classificato come categoria C per rischio teratogeno, ha mostrato effetti avversi sul feto negli studi sugli animali, ma non ci sono dati certi sull'uomo. Tuttavia, in alcune condizioni, i benefici del trattamento superano i rischi, giustificando l'uso di farmaci anche durante la gravidanza.

Metodi. Sono stati utilizzati il *counseling* alla paziente, il Sistema Informativo regionale Edotto per la verifica delle terapie effettuate e aderenza terapeutica.

Risultati. La paziente ha iniziato il trattamento in gravidanza con Sildenafil 20 mg tre volte al giorno (aprile-maggio 2023) in combinazione con Treprostnil. La terapia con treprostnil ha avuto inizio il 5 maggio 2023 con una dose iniziale di 3,75 ng/kg/min, aumentata progressivamente fino a 36 ng/kg/min il 31 luglio 2023. Dopo un parto cesareo con esito positivo l'8 agosto 2023 la dose è stata mantenuta stabile, incrementata il 30 settembre 2024 a 41 ng/kg/min secondo scheda tecnica. In aggiunta alla terapia, ambrisentan 5 mg e tadalafil 20 mg sono stati somministrati in associazione, tuttavia tadalafil è stato sospeso a causa di edemi declivi e sostituito con riociguat, titolato fino a 2,5 mg a gennaio 2024. Attualmente, la paziente segue una triplice terapia con treprostnil, riociguat e ambrisentan (aumentato da 5 a 10 mg), ben tollerata a parte lievi dolori nel sito di infusione del treprostnil, alleviati con ghiaccio. I controlli clinici di luglio 2024 (ecodoppler, test del cammino di 6 minuti) hanno mostrato una stabilità della malattia e condizioni generali soddisfacenti, con alcuni parametri migliorati. La neonata risulta stabile e senza sintomi.

Conclusioni. Questo caso evidenzia l'efficacia del treprostnil in gravidanza, sottolineando l'importanza di un approccio terapeutico personalizzato nella gestione dell'IAP in pazienti gravide.

SWITCH TRA FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Pellegrini Giorgia (a), Spini Andrea (a), Ingrasciotta Ylenia (a), L'Abbate Luca (a), Bellitto Chiara (a), Soardo Federica (a), Leoni Olivia (b), Mazzone Arianna (c), Ancona Domenica (d), Stella Paolo (d), Cavazzana Anna (e), Scapin Angela (e), Lopes Sara (f), Belleudi Valeria (f), Ledda Stefano (g), Carta Paolo (g), Rossi Paola (h), Ejlli Lucian (h), Sapigni Ester (i), Puccini Aurora (i), Scarpelli Rita Francesca (j), De Sarro Giovambattista (k), Tuccori Marco (l), Gini Rosa (m), Allotta Alessandra (n), Addario Pollina Sebastiano (n), Da Cas Roberto (o), Bucaneve Giampaolo (p), Mangano Antea Maria Pia (q), Balducci Francesco (q), Sorrentino Carla (r), Senesi Ilenia (s), Bernardi Francesca Futura (t), Trama Ugo (u), Spila Alegiani Stefania (o), Mayer Flavia (o), Massari Marco (o), Trifirò Gianluca (a)

(a) Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona

(b) Centro Regionale Farmacovigilanza e Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Lombardia, Milano

(c) Azienda Regionale per l'Innovazione e gli Acquisti SpA, Milano

(d) Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia, Bari

(e) Azienda Zero, Regione Veneto, Padova

(f) Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Asl Roma 1, Roma

(g) Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari

(h) Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste

(i) Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Emilia-Romagna, Bologna

(j) Dipartimento Salute e Welfare, Regione Calabria, Catanzaro

(k) Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

(l) Unità Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Ospedale Universitario, Pisa

(m) Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

(n) Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia, Palermo

(o) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(p) Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Umbria, Perugia

(q) Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona

(r) Ufficio Monitoraggio Spesa Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Abruzzo, Pescara

(s) Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo, Teramo

(t) Dipartimento di Farmacologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

(u) Unità Farmaceutica Regionale, Regione Campania, Napoli

Introduzione. I farmaci biologici hanno cambiato la gestione delle malattie infiammatorie immuno-mediate come le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), che comprendono malattia di Crohn (CD) e colite ulcerosa (UC). I pazienti possono *switchare* da un farmaco biologico a un altro per motivi medici, come la perdita di efficacia o l'insorgenza

di reazioni avverse, oppure tra *originator* e biosimilari per ragioni non mediche. L'obiettivo dello studio è descrivere il *pattern* di *switch* tra i farmaci biologici utilizzati per il trattamento delle MICI in Italia.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando il database del progetto VALORE, che utilizza dati amministrativi di 14 regioni italiane. Sono stati inclusi i nuovi utilizzatori (nessun farmaco biologico antecedente alla prima dispensazione, data indice) di farmaci biologici che avevano ricevuto almeno due dispensazioni nel periodo 2010-2023 e con almeno 1 anno di osservazione retrospettiva e di *follow-up*. Sono stati selezionati solo quei pazienti con un'indicazione per MICI. Sono state descritte la frequenza di *switch* e *swap* (*switch* tra biologici appartenenti a classi diverse), *switch* multipli (≥ 2) e *switch back* (da biologico A a B e poi di nuovo ad A). Per i pazienti che hanno *switchato* da un *originator* a un biosimilare della stessa molecola, è stata calcolata la proporzione di pazienti che hanno poi fatto *switch back* all'*originator* (*retransitioning*).

Risultati. Complessivamente, sono stati identificati 28.093 nuovi utilizzatori di farmaci biologici per MICI negli anni in studio: 12.725 (45,2%) hanno ricevuto adalimumab, 11.132 (39,6%) infliximab, 2.694 (9,5%) vedolizumab, 1.213 (4,3%) golimumab e 329 (1,1%) ustekinumab come farmaco indice. Di questi, il 55,8% era in trattamento per CD, mentre il 44,2% per UC. Il rapporto femmine/maschi era 0,78, con un'età media di 41,0 anni (SD 16,8). La frequenza cumulativa di pazienti con almeno uno *switch/swap* è stata del 15,7%, 38,1% e 53,2% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni di *follow-up*. Gli *switch* multipli sono avvenuti nel 2,1%, 9,9% e 18,7% dei pazienti rispettivamente a 1, 3 e 5 anni. Lo *switch back* è risultato poco frequente (3,5% a cinque anni), mentre il *retransitioning* da biosimilare all'*originator* avveniva nel 10% dei pazienti.

Conclusioni. Questo studio ha evidenziato che la metà dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici per MICI ha fatto uno *switch* o uno *swap* entro cinque anni dalla data indice e 1 su 5 avevano cambiato terapia biologica più di una volta. Tra coloro che hanno fatto *switch* non medico, 1 su 10 ritornava all'*originator*.

ANALISI DEI REGISTRI AIFA PER UNA CORRETTA GOVERNANCE DELLA SPESA FARMACEUTICA

Picciolo Alessandra (a), Spagnolo Margherita (b), Baldari Francesca (b), Civino Paola (b), De Marco Simona (b), Di Lauro Patrizia (b), Sozzo Anna (b), Stasi Paola (b)

(a) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Bari*

(b) *Area Gestione Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria Locale, Lecce*

Introduzione. I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio rappresentano uno strumento di governo dell'appropriatezza prescrittiva e controllo della spesa farmaceutica dei medicinali ad alto costo che coinvolge varie figure: l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le Regioni, i medici e i farmacisti. Dal 2018 l'AIFA ha fornito agli utenti regionali la possibilità di estrarre le reportistiche relative a: trattamenti con dispensazioni registrate con confezioni pari a zero, trattamenti aperti "sospesi" da più di 120 giorni e trattamenti "chiusi" senza Richiesta di Rimborso (RdR) emessa dalla farmacia. Gli Uffici regionali trasmettono periodicamente alle Aziende Sanitarie Locali le estrazioni di competenza, chiedendo alle stesse di adempiere alla correzione delle anomalie. Obiettivo dell'analisi è descrivere l'andamento nel tempo delle problematiche segnalate e dimostrare l'importanza del contributo dell'area farmaceutica nella loro risoluzione.

Metodi. Sono state analizzate le anomalie presenti nei file Excel ricevuti nel periodo compreso tra febbraio 2022 e settembre 2024. I trattamenti chiusi senza RdR e quelli con dispensazioni pari a zero sono stati verificati nella piattaforma dei Registri con le singole farmacie eroganti; i trattamenti aperti "sospesi" da più di 120 giorni sono stati inviati ai medici prescrittori, dopo aver integrato i file con i dati dei pazienti, per consentire una verifica più agevole delle criticità.

Risultati. L'analisi ha evidenziato un notevole decremento della quantità di anomalie totali nel periodo considerato (-80%): in particolare, gli ultimi file ricevuti a settembre 2024, relativi alle estrazioni effettuate ad agosto 2024, hanno mostrato una riduzione dell'83% dei trattamenti aperti "sospesi" da più di 120 giorni e del 76% delle dispensazioni registrate con confezioni pari a zero. In lieve aumento (+21%) esclusivamente i trattamenti chiusi e rimborsabili non ancora inseriti in una RdR; tuttavia, al momento dell'invio dell'esito delle verifiche alla Regione, quasi tutte le RdR in sospenso risultavano inserite (19 su 23), dunque anche per quest'ultima anomalia si registra un decremento (-79%). Nel caso di trattamenti gestiti da personale non più in servizio, è stato necessario contattare l'*helpdesk* di AIFA per richiedere la modifica del numero di confezioni dispensate o la chiusura della scheda.

Conclusioni. L'attività di coordinamento svolta dall'area farmaceutica ed il supporto fornito a medici e farmacisti nell'aggiornamento tempestivo dei Registri hanno determinato la risoluzione della maggior parte delle criticità, consentendo alla Regione l'accesso ai meccanismi di rimborso previsti dagli accordi negoziali sottoscritti tra AIFA e Ditte Farmaceutiche, nonché il calcolo puntuale della spesa regionale che concorre all'assegnazione del Fondo ministeriale per l'acquisto dei farmaci innovativi.

USO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI CANCRO ALLO STOMACO

Piovani Daniele (a), Tsantes Andreas (b), Schünemann Holger Jens (a), Bonovas Stefanos (a),
Figlioli Gisella (a)

(a) *Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano*

(b) *School of Medicine, Attiko University Hospital, National and Kapodistrian University of
Athens, Athens, Greece*

Introduzione. Gli Inibitori della Pompa Protonica (IPP) sono tra i farmaci più prescritti per trattare patologie gastrointestinali legate all'acidità. Alcuni studi hanno suggerito un possibile aumento del rischio di cancro gastrico associato all'uso prolungato di IPP. Tuttavia, l'associazione tra IPP e cancro gastrico rimane incerta, complicata dal confondimento per indicazione. Per affrontare questa criticità, abbiamo condotto una revisione sistematica e meta-analisi confrontando il rischio di cancro gastrico tra utilizzatori di IPP e antagonisti dei recettori H₂ (H₂RA), considerati un gruppo di controllo più appropriato.

Metodi. Il protocollo di questo studio è stato registrato su PROSPERO (CRD42022335971). È stata eseguita una ricerca sistematica su Medline/PubMed, Embase e Scopus, per identificare studi osservazionali e trial clinici randomizzati (RCT) che riportassero dati sull'uso di PPI e il rischio di cancro gastrico. Sono stati inclusi studi con *follow-up* minimo di un anno, che confrontavano soggetti ai quali erano stati prescritti di PPI e utilizzatori di antagonisti dei recettori H₂ (H₂RA). La qualità metodologica degli studi osservazionali è stata valutata tramite la scala modificata di Newcastle-Ottawa (mNOS), mentre la certezza delle prove è stata classificata secondo il sistema GRADE. Le stime di Rischio Relativo (RR) sono state sintetizzate tramite modelli ad effetti fissi e random. Sono state condotte analisi di sensibilità, meta-regressioni e analisi di sottogruppo per esplorare l'eterogeneità.

Risultati. Su 8.375 articoli identificati, 12 studi non randomizzati (oltre 6 milioni di pazienti e 11.554 casi di cancro gastrico) e due studi clinici randomizzati (498 pazienti; 1 caso di cancro gastrico) sono stati inclusi. L'analisi di tutti gli 11 NRS (*Non Randomized Study*), indipendentemente dal grado di aggiustamento per i confondenti, ha mostrato un rischio aumentato di cancro gastrico tra gli utilizzatori di IPP (RR *random*=1,33; IC 95% 1,11-1,59) con eterogeneità elevata, tuttavia la meta-analisi dei sei NRS con un aggiustamento completo non ha mostrato un'associazione significativa tra l'uso di IPP e il cancro gastrico (RR *random*=1,07; IC 95%: 0,97-1,19). La meta-regressione ha confermato che gli studi con stime di rischio grezze o parzialmente aggiustate riportavano effetti maggiori rispetto agli studi con aggiustamenti completi (P<0,001). La certezza delle prove è risultata bassa. Non sono emerse evidenze di un effetto dose-risposta o di un rischio maggiore con l'uso a lungo termine.

Conclusioni. Non abbiamo trovato evidenza di un'associazione tra l'uso di IPP e cancro gastrico negli studi che hanno tenuto conto adeguatamente del confondimento. Le conclusioni discordanti osservate negli altri studi sono probabilmente causate da confondimento residuo.

USO DI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLUCAGONE-LIKE PEPTIDE-1 E TUMORI GASTROINTESTINALI

Piovani Daniele (a), Peppas Spyros (b), Bonovas Stefanos (a), Figlioli Gisella (a)

(a) *Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano*

(b) *MedStar Washington Hospital Center, Georgetown University, Washington DC, USA*

Introduzione. Gli agonisti del recettore del Glucagone-Like Peptide-1 (GLP-1RAs) sono comunemente prescritti per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e, più recentemente, dell'obesità. Oltre al controllo glicemico, questi farmaci offrono benefici aggiuntivi come la perdita di peso e la riduzione del rischio cardiovascolare. Nonostante i numerosi benefici, gli agonisti del GLP-1 sono associati ad effetti collaterali comuni, come nausea, vomito e diarrea, e preoccupazioni sono sorte riguardo al loro possibile ruolo nell'insorgenza di tumori gastrointestinali. Dato l'uso crescente di questi farmaci e le evidenze contrastanti, abbiamo condotto una revisione sistematica e meta-analisi per valutarne l'impatto sul rischio di tumori gastrointestinali.

Metodi. Abbiamo condotto una revisione sistematica in Medline/PubMed, Embase, Scopus e ClinicalTrials.gov, senza restrizioni linguistiche. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT) che confrontavano i GLP-1RAs con placebo o con un controllo attivo, con un *follow-up* minimo di 24 settimane, almeno 100 partecipanti arruolati e almeno 1 caso di cancro gastrointestinale riportato come evento avverso. Due revisori indipendenti hanno estratto i dati seguendo le linee guida PRISMA. Le stime di rischio relativo complessive sono state calcolate utilizzando modelli a effetti fissi e random. Il rischio di *bias* è stato valutato tramite lo strumento Cochrane e la certezza delle evidenze è stata determinata con il metodo GRADE.

Risultati. Sono stati inclusi 90 RCT con un totale di 124.791 partecipanti, con un *follow-up* medio di 3,1 anni per partecipante. Non è stata osservata alcuna associazione significativa tra l'uso di GLP-1RAs e il rischio di qualsiasi tipo di cancro gastrointestinale (RR random=0,99; IC 95%; 0,86-1,13), né con tumori specifici, tra cui vie biliari (RR=0,98; 0,54-1,78), colon-retto (RR=1,13; 0,92-1,39), cistifellea (RR=1,32; 0,43-4,00), stomaco (RR=0,88; 0,58-1,33), fegato (RR=0,79; 0,51-1,21), esofago (RR=0,70; 0,38-1,28), pancreas (RR=1,05; 0,77-1,43) e intestino tenue (RR=0,78; 0,20-3,04). Le analisi limitate agli studi controllati con placebo (RR=1,00; 0,86-1,16), dosi elevate (RR=1,00; 0,84-1,19) o con durata del *follow-up* ≥ 5 anni (RR=1,05; 0,88-1,26) hanno confermato questi risultati. Nei RCT per la perdita di peso (RR=1,23; 0,53-2,85) e per il diabete di tipo 2 (RR=0,98; 0,85-1,13), i GLP-1RAs non erano associati a un aumento del rischio di cancro gastrointestinale. Il rischio di *bias* era generalmente basso e la certezza delle evidenze alta.

Conclusioni. Questa meta-analisi non ha riscontrato un impatto significativo dei GLP-1RAs sul rischio di cancro gastrointestinale. Tuttavia, è importante continuare a monitorare il profilo di sicurezza a lungo termine di questi farmaci, specialmente quando utilizzati per la perdita di peso.

NUOVI TRATTAMENTI PER L'IPERCOLESTEROLEMIA: FARMACOUTILIZZAZIONE DELL'INCLISIRAN

Pipia Marco (a), Scano Margherita Alessia (a), Carmelita Gabriella (b)

(a) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Sassari

(b) Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria, Sassari

Introduzione. I problemi legati ai disordini del metabolismo lipidico rappresentano al giorno d'oggi un problema sempre più frequente e spesso legato allo sviluppo di comorbidità riguardanti il sistema cardiovascolare. L'impiego di farmaci in grado di controllare i livelli di colesterolo nel torrente ematico rappresenta una strategia per ridurre la formazione di placche aterosclerotiche che rompendosi potrebbero generare eventi fatali. Inclisiran (un oligonucleotide senza senso definito siRNA) rappresenta il principio attivo introdotto più di recente per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Metodi. Mediante il gestionale aziendale sono state estrapolate le dispensazioni effettuate nel periodo ottobre 2023-agosto 2024. Si è quindi proceduto all'analisi dei registri di monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco di inclisiran dei pazienti in trattamento. I dati ricavati riguardavano la diagnosi, le comorbidità associate e i farmaci assunti in concomitanza all'inclisiran.

Risultati. Dall'analisi condotta è emerso che nel periodo in esame erano in trattamento 102 pazienti. Il 60% erano maschi, il 40% femmine con un'età media di 65 anni. Dai registri di monitoraggio si è visto che l'8% aveva una diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), il 39% dislipidemia mista (MD) e il restante 53% ipercolesterolemia non familiare (noFH). L'analisi delle comorbidità associate ha evidenziato che il 59% presentava due comorbidità insieme, il 19% da una a tre, il 3% quattro e l'1% cinque. Il 56% assumeva 2 farmaci per terapia ipolipemizzante, il 25% un solo farmaco, il 12% era *naive*, il 7% tre farmaci e l'1% quattro. Il 32% dei pazienti già in terapia assumeva atorvastatina, mentre il 35% rosuvastatina.

Conclusioni. Lo schema posologico di inclisiran prevede una somministrazione iniziale al tempo zero, una seconda a 3 mesi e in seguito ogni 6 mesi. Nonostante si tratti di una forma farmaceutica che necessita di una somministrazione sottocutanea, l'analisi delle dispensazioni ha evidenziato che questo non rappresenta un ostacolo alla compliance dei pazienti, che si recavano presso la farmacia in modo puntuale, confermando così un'ottima aderenza alla terapia. Dato l'elevato costo del farmaco, l'inclisiran dovrebbe essere destinato unicamente a quei pazienti privi di alternative terapeutiche.

TERAPIE *LONG-ACTING* ANTI-HIV: ANALISI DI COSTO E UTILIZZO IN UN OSPEDALE DELLA SARDEGNA

Pipia Marco (a), Carmelita Gabriella (b)

(a) *Scuola Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi, Sassari*

(b) *Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria, Sassari*

Introduzione. La terapia antiretrovirale ha rappresentato una pietra miliare nel trattamento della malattia indotta da HIV. Consiste nella somministrazione giornaliera di farmaci che bloccano la riproduzione del virus nelle cellule riducendo la quantità di virus circolante nell'organismo. L'introduzione in terapia di due nuovi antiretrovirali in formulazione iniettiva e a lunga durata d'azione (rilpivirina e cabotegravir) in soggetti eleggibili, ha rivoluzionato per quest'ultimi la gestione della malattia. Obiettivo dello studio è l'analisi di costo e utilizzo della terapia all'interno di un'azienda ospedaliero universitaria.

Metodi. Mediante il gestionale aziendale sono stati estrapolati i dati riguardanti le dispensazioni di terapie anti HIV negli anni 2022-2023. Nello specifico sono stati analizzati quei pazienti che nel corso del 2023 sono stati eletti a terapia *long-acting*. Di tali pazienti si è analizzato il regime antiretrovirale dal quale provenivano e il costo che questa generava.

Risultati. Il totale dei pazienti in terapia antiretrovirale nel 2023 era 842 (-2% rispetto al 2022). Si evidenzia una maggiore frequenza di maschi (68%) rispetto alle femmine (32%) in entrambi gli anni in linea con il *trend* nazionale. L'età media è 56 anni. Nel 2023 gli eletti a *long-acting* sono 27: 9 femmine e 18 maschi. Il 26% di questi proveniva da regime antiretrovirale con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, il 22% da dolutegravir/lamivudina, l'11% da emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide, il 7% da dolutegravir/rilpivirina e il restante 34% da altre associazioni. Nel 2023 la spesa relativa ai pazienti in regime *long-acting* è stata pari a 127.662,66 €. Il trattamento degli stessi ha generato, per lo stesso anno, un risparmio di 44.967,05 € rispetto al regime di terapia del 2022 dal quale provenivano.

Conclusioni. I soggetti in trattamento con *long-acting* sono ancora pochi nella realtà esaminata. L'analisi del flusso F evidenzia che la prima erogazione di tali farmaci è accompagnata da quella orale rilpivirina+cabotegravir, ipotizzando in tal senso un *bridging* (previsto in scheda tecnica) nel caso in cui il paziente non rispetti la somministrazione intramuscolare nell'intervallo ± 7 giorni. Nonostante ciò, l'analisi delle dispensazioni dimostra una buona aderenza al trattamento.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA DI SERVIZIO PER LA RICONCILIAZIONE TERAPEUTICA: PROGETTO PILOTA

Rosa Alessandro Cesare (a), Servadio Michela (a), Alessio Silvia (a), Dello Russo Cinzia (b), Onder Graziano (c), Macculi Laura (c), Ricciardulli Daniela (d), Magnani Caterina (e), Cefalo Consuelo (f), Difrancesco Leonardo (f), Consoli Claudio (f), Ungari Valentina (f), Navarra Pierluigi (b), Kirchmayer Ursula (a), Addis Antonio (a)

(a) *Dipartimento di Epidemiologia Asl Roma 1, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma*

(b) *Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Sezione di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

(c) *Dipartimento di Geriatria, Ortopedia e Reumatologia, Università Cattolica Del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

(d) *UOSD Farmaceutica Convenzionata, Asl Roma 1, Roma*

(e) *Rete Cure Palliative, Asl Roma 1, Roma*

(f) *Distretto 14, Asl Roma 1, Roma*

Introduzione. Nell'ambito delle attività della ASL Roma 1 è stato avviato un progetto pilota di riconciliazione terapeutica e *deprescribing* a livello territoriale (Ri-Medi). Questa attività prevede: identificazione della popolazione target; campagne informative *ad hoc* rivolte ai Medici di Medicina Generale; istituzione di una figura operativa, di professione non medica (il facilitatore), in grado di fornire indicazioni su aree di inappropriata prescrizione. L'obiettivo del presente contributo riguarda l'identificazione, attraverso i database amministrativi sanitari, della popolazione target, i.e. pazienti anziani in polifarmacoterapia e utilizzatori di statine. La selezione dei casi tiene conto delle evidenze scientifiche e della nota 13 di AIFA per le quali non sussistono indicazioni per l'uso di statine in prevenzione primaria cardiovascolare in soggetti con età superiore ad 80 anni ("Target 1"). Inoltre, l'uso di statine in concomitanza con diltiazem ("Target 2"), eritromicina o claritromicina ("Target 3") risultano controindicate da scheda tecnica.

Metodi. Per l'anno 2023, sono stati identificati i medici operativi nei Distretti 1 e 14 della ASL Roma 1 e relativi pazienti assistiti in polifarmacoterapia (10+ farmaci concomitanti) utilizzatori di statine (almeno 2 prescrizioni). Dal totale dei pazienti in polifarmacoterapia sono stati selezionati quelli che rispettavano i seguenti criteri: soggetti in prevenzione primaria con età ≥ 80 anni senza eventi cardiovascolari nei 6 anni precedenti o diabete (Target 1); pazienti con età ≥ 65 con prescrizione di farmaco controindicato in concomitanza con la statina, in particolare diltiazem (Target 2) e eritromicina o claritromicina (Target 3).

Risultati. I pazienti utilizzatori di statine in polifarmacoterapia, assistiti nei distretti 1 e 14 della ASL Roma 1 nel 2023, risultano 11.767 (3,2% del totale dei pazienti assistiti). Applicati gli opportuni criteri di esclusione, si ottengono 1.486 (12,6%) pazienti candidabili alla Target 1 assistiti da 250 medici (media=4,8 pazienti per medico, min=1, max=20). Tali pazienti sono prevalentemente di sesso femminile, età mediana di 84 anni. Per la Target 2, i pazienti risultano 41, assistiti da 38 medici (media=1,1). Infine, per la Target 3, risultano 40 pazienti per 31 medici (media=1,2).

Conclusioni. L'identificazione di popolazioni target è propedeutica per l'implementazione del *deprescribing* sul territorio. Le informazioni disponibili nei database amministrativi possono essere utilizzate, nell'ottica dell'epidemiologia di servizio, per offrire ai medici di medicina generale una lista di pazienti potenzialmente candidabili alla riconciliazione terapeutica e *deprescribing*. Ciò consentirà loro di focalizzare l'attenzione su un numero limitato di casi e di decidere, in base a ulteriori informazioni non rilevabili dai flussi amministrativi, eventuali modifiche alla terapia con statine.

TERAPIE ANTITUMORALI ORALI PER IL CARCINOMA PROSTATICO: ANALISI DELLE DISPENSAZIONI E DEI CAMBI TERAPEUTICI

Sanna Roberta (a), Donadu Matthew Gavino (b), Scalia Elena (b), Fideli Diego (c)
(a) *Scuola di Specializzazione Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi, Cagliari*
(b) *Azienda Sanitaria Locale 2 Gallura, Olbia*
(c) *Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera Università degli Studi, Sassari*

Introduzione. I farmaci antitumorali disponibili in formulazione orale stanno acquisendo un interesse sempre più ampio, soprattutto per quanto riguarda le terapie target. I farmaci prescritti dal reparto di oncologia e dispensati dalla farmacia sono degli inibitori della biosintesi degli ormoni androgeni, inibitori selettivi del recettore androgenico ed un inibitore dell'enzima poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PAR-2, PAR-3). Lo scopo del presente lavoro è quello di analizzare le terapie antitumorali orali per il carcinoma prostatico dispensate dalla farmacia ospedaliera nel periodo tra settembre 2023 ed agosto 2024, analizzando le caratteristiche dei pazienti, dei farmaci prescritti e *switch* di terapia.

Metodi. Tramite il gestionale della farmacia, è stata eseguita un'estrazione delle dispensazioni dirette da settembre 2023 ad agosto 2024. I dati raccolti sono stati confrontati con le prescrizioni mediche per valutare e classificare in base alla tipologia di carcinoma prostatico, posologia, frequenza di prescrizione e gli *switch* di terapia, con l'utilizzo di un foglio di lavoro elettronico. I farmaci prescritti sono i seguenti: abiraterone 500 mg, apalutamide 60 mg, olaparib 150 mg, darolutamide 300 mg, enzalutamide 40 mg.

Risultati. Ottanta pazienti sono stati trattati, con un'età media di 76 anni. Il 30% dei pazienti è stato trattato con abiraterone e un ulteriore 30% con enzalutamide. Il 25% ha ricevuto apalutamide, mentre i restanti pazienti sono stati trattati con darolutamide. Tutte le terapie avevano una durata di ciclo di 28 giorni. Inoltre, è emerso che alcuni pazienti hanno cambiato terapia: due pazienti hanno sostituito apalutamide con olaparib, tre hanno cambiato da apalutamide a abiraterone, un paziente ha sostituito enzalutamide con abiraterone.

Conclusioni. L'analisi delle dispensazioni delle terapie antitumorali orali nella gestione del carcinoma prostatico ha evidenziato l'adozione crescente di farmaci innovativi, come gli inibitori della biosintesi degli ormoni androgeni, gli inibitori selettivi del recettore androgenico e l'inibitore PARP. La maggior parte dei pazienti trattati è di età avanzata, con una prevalenza di trattamenti con abiraterone ed enzalutamide. Un dato rilevante è la presenza di *switch* terapeutici, che suggeriscono la necessità di monitorare efficacia ed effetti collaterali delle terapie in corso. Tali cambiamenti terapeutici confermano l'importanza di un approccio personalizzato e dinamico, in cui le terapie orali rappresentano una componente fondamentale del trattamento. I risultati sottolineano inoltre l'efficacia della farmacia ospedaliera nel monitorare e gestire le terapie oncologiche, contribuendo al miglioramento della qualità del trattamento e della vita dei pazienti.

ANALISI DELLE TERAPIE ANTITUMORALI ORALI DISPENSATE ALLE PAZIENTI CON TUMORE AL SENO

Sanna Roberta

Scuola di Specializzazione Farmacologia e Tossicologia Clinica Clinica, Università degli Studi, Cagliari

Introduzione. Il tumore del seno è una formazione di tessuto costituito da cellule che crescono in modo incontrollato e anomalo all'interno della ghiandola mammaria. La neoplasia in stadio iniziale si riferisce al cancro confinato nel tessuto adiposo del seno (Stadio 1). Il tumore si può in seguito diffondere nelle immediate vicinanze (Stadio 2), estendere ai tessuti sottostanti della parete toracica (Stadio 3) e quindi ad altre parti del corpo (Stadio 4, tumore al seno metastatico o avanzato). È stata condotta una valutazione delle terapie antitumorali orali in pazienti con tumore al seno.

Metodi. Tramite il gestionale della Farmacia Ospedaliera sono stati estrapolati i dati relativi al periodo intercorso tra gennaio ed agosto 2024. I dati sono stati comparati ed approfonditi con i piani terapeutici dell'Agenzia Italiana del Farmaco, inserendoli su un foglio di lavoro elettronico. È stata fatta una valutazione in base alla neoplasia ed ai farmaci prescritti. I farmaci dispensati per i trattamenti farmacologici sono citostatici, inibitori delle protein-chinasi, ATC L01E: abemaciclib, palbociclib, ribociclib.

Risultati. Quaranta pazienti sono in trattamento per tumore mammario, l'età media è di 66 anni. Dai dati è emerso che 30 pazienti sono in cura per carcinoma mammario, di cui una riporta metastasi a fegato e polmone, un'altra metastasi a fegato ed ossa. Dieci pazienti sono in trattamento per Adenocarcinoma (ADK) alla mammella, tra queste sei con ADK metastatico e due con AKD con metastasi ossee. Il farmaco maggiormente prescritto è il palbociclib (47,5% delle terapie totali), con dosaggio 75 mg, 100 mg e 125 mg, schema di assunzione 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo. Sette pazienti sono in trattamento con ribociclib 600 mg/die per 21 giorni consecutivi, seguiti da 7 giorni di pausa. In ultimo sei pazienti assumono abemaciclib 100 mg due volte/die per 28 giorni.

Conclusioni. Pur partendo da una fonte dati strettamente correlata al monitoraggio dei consumi dei farmaci, quale il database informatico aziendale, grazie all'incrocio dei dati con i piani terapeutici è stato possibile ottenere i seguenti risultati con correlazione farmaco-paziente: il farmaco più prescritto per il carcinoma mammario contiene il principio attivo palbociclib. La fascia d'età dove si riscontra un maggior utilizzo è compresa tra i 52-86. In futuro sarà necessario un continuo monitoraggio dei pazienti esaminando la *Progression-Free Survival* e le possibili combinazioni di terapie per il trattamento delle metastasi.

TERAPIE PERSONALIZZATE A BASE DI AMOXICILLINA NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Sapigni Ester (a), Di Mario Simona (b), Gagliotti Carlo (c), Romio Antonio (a), Potenza Anna Maria (a), Rosini Francesca (a), Nigro Roselena (a)

(a) *Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Emilia-Romagna, Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi Medici, Settore Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(b) *Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva, SaPeRiDoc, Area Salute Donna, Infanzia, Adolescenza e Genitorialità, Settore Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(c) *Settore Innovazione nei Servizi Sanitari e Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

Introduzione. Nella regione Emilia-Romagna, da tempo, sono in atto strategie di uso appropriato degli antibiotici, attraverso lo sviluppo di programmi di *antimicrobial stewardship* che indicano l'amoxicillina come farmaco di prima scelta per il trattamento delle infezioni di origine batterica più comuni, che interessano le vie respiratorie. Queste azioni hanno determinato un contenimento dell'uso di antibiotici diversi da amoxicillina e una minore percentuale di resistenza agli antibiotici rispetto alla media delle altre regioni (Report AIFA). Condizioni di carenza del medicinale possono portare a prescrizioni inappropriate di antibiotici ad ampio spettro. L'appropriatezza della prescrizione antibiotica è uno dei temi prioritari del Piano regionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza 2022-2025, peraltro, propone di valutare interventi mirati a ridurre l'uso di antibiotici non utilizzati al domicilio, suggerendo l'erogazione del solo numero di unità di farmaco utile a completare il ciclo di terapia.

Metodi. Nel contesto del Protocollo d'Intesa sottoscritto tra Regione Emilia-Romagna e Associazioni di categoria dei farmacisti in tema di farmacia dei servizi per gli anni 2023-2024, è stato definito un percorso (deliberazione 1335/2024), che prevede la realizzazione di servizi di allestimento personalizzato e consente alle farmacie convenzionate di erogare dosi di antibiotici corrispondenti alle quantità prescritte. Il progetto si basa sulla collaborazione tra medici, che predispongono prescrizioni dematerializzate contenenti tutte le informazioni necessarie per gli allestimenti personalizzati, e le farmacie convenzionate, che realizzano le formulazioni galeniche richieste: sospensione da ricostituire al domicilio a partire da polvere o capsule/comprese o erogazione di dosi corrispondenti al numero di unità posologiche utili al completamento della cura prescritta. Il progetto, inoltre, si sofferma su aspetti quali la comunicazione con il paziente e la tracciabilità.

Risultati. La realizzazione della progettualità sostiene il mantenimento di elevati standard di appropriatezza qualitativa/quantitativa nella gestione delle infezioni comuni, grazie al contrasto di prescrizioni inappropriate di antibiotici ad ampio spettro. Il raggiungimento degli standard viene monitorata dal 2024 attraverso un indicatore composito sui consumi antibiotici in ambito territoriale (consumi totali, %Access-AWaRe/totale, fluorochinoloni over 75 anni, consumi in età pediatrica).

Conclusioni. La progettualità della Regione Emilia-Romagna sulla disponibilità di terapie personalizzate sostiene la realizzazione degli obiettivi del Piano regionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza relativamente al buon uso degli antibiotici con approccio *One Health*. Nell'ambito di detto Piano, infatti, la documentazione elaborata per facilitare la gestione ambulatoriale delle infezioni più comuni nella popolazione generale e in quella pediatrica, nonché per promuovere l'appropriatezza delle prescrizioni di antibiotici, rappresenta, in molti documenti predisposti, l'amoxicillina come l'antibiotico di riferimento.

IL PAZIENTE QUALE FONTE DI SEGNALAZIONE SPONTANEA IN UN SETTING OSPEDALIERO

Screpis Miriam, Torrisi Concetta, Luppino Maria Rosa
Farmacovigilanza, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina

Introduzione. Evidenze di letteratura rilevano un trend generale, soprattutto in Europa, verso la segnalazione spontanea di sospette *Adverse Drug Reactions* da parte dei pazienti. Il paziente può costituire un'importante fonte di informazione grazie al maggior grado di dettaglio nella descrizione delle reazioni avverse, visto l'impatto diretto sulla sua qualità di vita. L'obiettivo del lavoro è valutare se la partecipazione del paziente quale segnalatore possa essere attuata anche in un *setting* ospedaliero, incrementando così il numero di schede di segnalazione totali.

Metodi. Dal 2023 presso la Distribuzione Diretta si svolge l'attività di raccolta delle segnalazioni dai pazienti afferenti presso l'Azienda Ospedaliera Papardo affetti da patologie croniche e/o rare. Le informazioni da loro riferite sono acquisite dal Responsabile Locale di Farmacovigilanza aziendale e/o dal farmacista monitor mediante la scheda cartacea di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco che viene compilata in tempo reale e firmata dal paziente in qualità di segnalatore. Le schede pervenute nel 2023 sono state confrontate con quelle raccolte nel 2022, sia in termini quantitativi che qualitativi.

Risultati. Nel 2023, il numero di segnalazioni da farmaci è aumentato sia rispetto al 2022 (617 vs 104 nel 2022) che alla situazione pre-pandemica (92 nel 2019). Delle 617 schede pervenute nel 2023, la fonte è il paziente nel 70% dei casi (430), il medico ospedaliero nel 29,6% (185) e l'infermiere nello 0,4% (2). Mentre nel 2022 i farmaci sospetti afferivano solo a 3 aree terapeutiche (dermatologica, reumatologica e oncologica), nel 2023, grazie al contributo dei pazienti, si assiste ad una maggiore variabilità delle aree di appartenenza dei farmaci sospetti (es. nefrologica, neurologica, virologica, ematologica), assenti tra le segnalazioni provenienti dagli operatori sanitari.

Conclusioni. Il nuovo percorso adottato nel 2023 ha dimostrato che l'attività di distribuzione diretta di farmaci, spesso di origine biologica e di nuova introduzione sul mercato, rappresenta un punto di osservazione preferenziale di segnalazioni riferite direttamente dall'utilizzatore. Il supporto del farmacista che guida il paziente nella compilazione della scheda di segnalazione ha consentito di aumentare notevolmente non solo il numero di segnalazioni ma anche la completezza delle informazioni presenti sulle schede (presenza di comorbidità/farmaci concomitanti, azioni intraprese, lotti dei medicinali dispensati). La segnalazione diventa, quindi, un momento di supporto/dialogo/ascolto tra il farmacista facilitatore e il paziente. Il punto di debolezza più evidente del suddetto percorso è rappresentato dalla continuità nel tempo della presenza di monitor che possano affiancare il Responsabile in modo da consolidare i risultati raggiunti.

GALENICI TOPICI DI BENZILE BENZOATO: VECCHIA MOLECOLA, NUOVI SCENARI PER LA SCABBIA

Simonetta Sara (a), Manzini Simona (a), Rinaldi Debora (a), Scalco Elisa (a), Bisaccia Eufemia (b)

(a) *Dipartimento Farmaceutico, Azienda Usl IRCCS, Reggio Emilia*

(b) *Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Usl IRCCS, Reggio Emilia*

Introduzione. La scabbia è una malattia infettiva contagiosa in grado di trasmettersi attraverso il contatto cutaneo diretto, in particolare in ambito familiare. Negli ultimi anni la frequenza della patologia è in aumento (Emilia-Romagna: 2.169 pazienti nel 2022 vs 3.692 nel 2023). La prima linea terapeutica, in carico al paziente, è rappresentata da permetrina (uso topico) e/o ivermectina (uso orale). Nel corso del 2022, causa ripetuti casi di fallimento terapeutico, l'attenzione dei clinici si è rivolta ad una vecchia molecola: il benzile benzoato. In commercio non esistono formulazioni adeguate ed è così nata una stretta collaborazione tra il Servizio di Igiene Pubblica ed il Laboratorio di Galenica Clinica dell'Azienda Usl IRCCS di Reggio Emilia per realizzare l'allestimento di un preparato galenico ad uso topico a base di benzile benzoato.

Metodi. In seguito a ricerca bibliografica, per valutare la fattibilità e la stabilità della preparazione, i farmacisti del Laboratorio di Galenica hanno individuato tre formulazioni, condivise con l'Igiene Pubblica e con la Dermatologia: benzile benzoato 20% in pasta lassar priva di salicilati, da destinarsi all'ambito pediatrico per migliore aderenza e persistenza sulla cute, benzile benzoato 20% - 25% in versatile-TM e benzile benzoato 20% in olio di mandorle. Gli allestimenti, realizzati presso il Laboratorio di Galenica, prevedono un confezionamento in contenitori monodose giornaliera per garantire massima compliance del paziente. Secondo una programmazione condivisa vengono inviati al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica per la distribuzione ai pazienti con spesa a carico dell'Azienda Usl.

Risultati. Nel corso del 2024 si è evidenziato un decisivo incremento nell'utilizzo del benzile benzoato, come dimostrano i dati di produzione di seguito riportati. Gennaio-dicembre 2023: 244 contenitori monodose di prodotti a base di benzile benzoato pari a 13 kg (20 unità/mese); gennaio-agosto 2024: 622 contenitori monodose di prodotti a base di benzile benzoato pari a 28 kg (78 unità/mese). Ogni paziente ha utilizzato in media 5 unità monodose per ciclo di trattamento.

Conclusioni. Grazie alla collaborazione tra l'Igiene pubblica, la Dermatologia e il Laboratorio di Farmacia è stato possibile ideare un percorso per il trattamento della scabbia che prevede, oltre alle formulazioni presenti in commercio, 3 tipologie di preparati galenici topici a base di benzile benzoato confezionati in monodose giornaliera ed erogati gratuitamente sia ai pazienti che ai relativi contatti. Questa sinergia ha permesso di ampliare gli scenari di trattamento finalizzati al contenimento della scabbia. Per i dati relativi all'efficacia è necessario ampliare la raccolta dei dati al prossimo biennio.

UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI ≥ 65 CON MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE

Soardo Federica (a), Spini Andrea (a), Pellegrini Giorgia (a), Costa Giorgio (b), Mathieu Clément (a), Bellitto Chiara (a), L'Abbate Luca (a), Ingrasciotta Ylenia (a), Leoni Olivia (c), Zanforlini Martina (d), Ancona Domenica (e), Stella Paolo (e), Cavazzana Anna (f), Scapin Angela (f), Lopes Sara (g), Belleudi Valeria (g), Ledda Stefano (h), Carta Paolo (h), Rossi Paola (i), Ejlli Lucian (i), Sapigni Ester (j), Puccini Aurora (j), Scarpelli Rita Francesca (k), De Sarro Giovambattista (l), Allotta Alessandra (m), Addario Pollina Sebastiano (m), Da Cas Roberto (n), Bucaneve Giampaolo (o), Mangano Antea Maria Pia (p), Balducci Francesco (p), Sorrentino Carla (q), Senesi Ilenia (r), Tuccori Marco (s), Gini Rosa (t), Spila Alegiani Stefania (n), Massari Marco (n), Urru Silvana Anna Maria (b), Campomori Annalisa (b), Trifirò Gianluca (a)

(a) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*

(b) *Unità Farmacia Ospedaliera, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

(c) *Centro Regionale Farmacovigilanza e Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Lombardia, Milano*

(d) *Azienda Regionale per l'Innovazione e gli Acquisti SpA, Milano*

(e) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia, Bari*

(f) *Azienda Zero, Regione Veneto, Padova*

(g) *Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Asl Roma 1, Roma*

(h) *Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari*

(i) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste*

(j) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(k) *Dipartimento Salute e Welfare, Regione Calabria, Catanzaro*

(l) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(m) *Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia, Palermo*

(n) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(o) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Umbria, Perugia*

(p) *Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche, Ancona*

(q) *Ufficio Monitoraggio Spesa Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Abruzzo, Pescara*

(r) *Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo, Teramo*

(s) *Unità Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Ospedale Universitario, Pisa*

(t) *Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze*

Introduzione. Scarse evidenze sono presenti in letteratura sull'utilizzo di farmaci biologici in pazienti anziani affetti da malattie infiammatorie croniche immuno-mediate. Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere la frequenza d'utilizzo e la persistenza a farmaci biologici in pazienti anziani con queste malattie: morbo di Crohn, colite ulcerosa, artrite psoriasica, psoriasi, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte utilizzando il database distribuito VALORE che si basa sui dati amministrativi di 13 regioni italiane, elaborati a livello locale con

TheShinISS e condivisi centralmente sotto forma di dataset anonimizzati. Sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche di utilizzatori incidenti ≥ 65 (nessuna dispensazione antecedenti alla prima dispensazione) di farmaci biologici tra il 2010 e il 2022. È stata calcolata la prevalenza d'uso di farmaci biologici stratificata per età, sesso, farmaco e singola indicazione. Inoltre, è stata misurata la persistenza al farmaco indice ad un anno (e a 3 e 5 anni) dall'inizio del trattamento. Infine, i fattori determinanti l'interruzione dell'uso di farmaci biologici sono stati valutati utilizzando un modello di regressione logistica multivariabile.

Risultati. La prevalenza d'uso di farmaci biologici nei pazienti anziani è aumentata nel periodo di studio (+455,6%). Sono stati identificati un totale di 25.284 utilizzatori incidenti di biologici con un'età media di 71 anni (7,7% ≥ 80 anni), e rapporto femmine/maschi=1,6. Complessivamente, il 54,4% dei pazienti è risultato persistente alla terapia biologica a 1 anno di *follow-up* (36,5% a 2 anni e 16,9% a 5 anni). Il più alto tasso di persistenza al trattamento a 1 anno di *follow-up* è stato osservato per gli utilizzatori di vedolizumab e ustekinumab nell'area gastroenterologica (morbo di Crohn: 69,6% e 88,1% rispettivamente; colite ulcerosa: 68,1% e 76,2% rispettivamente;) e per gli utilizzatori di ustekinumab nella psoriasi (71,1%). La politerapia, l'età avanzata e il sesso femminile sono stati comunemente associati a un rischio significativamente più elevato di interruzione del trattamento a un anno di *follow-up*, con differenze tra le singole indicazioni.

Conclusioni. Questo studio di larga scala ha evidenziato un utilizzo di farmaci biologici nella popolazione geriatrica italiana in elevata crescita nell'ultima decade. In dettaglio, più del 50% dei pazienti ha discontinuato la terapia ad un anno dall'inizio del trattamento. Il *network* distribuito VALORE ha mostrato la potenzialità nel monitoraggio *postmarketing* del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici anche a lungo termine nella popolazione anziana (generalmente esclusa dai trial clinici registrativi) nel *real world setting* italiano.

SORVEGLIANZA POST-MARKETING DEI VACCINI ANTINFLUENZALI DURANTE LA STAGIONE 2021/2022 IN ITALIA: LO STUDIO SELF-CONTROLLED CASE SERIES THESHINISS-VAX|FLU

Spila Alegiani Stefania, Morciano Cristina, Cutillo Maria, Mayer Flavia, Menniti Ippolito Francesca, Da Cas Roberto, Marano Giuseppe, Massari Marco
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione. La vaccinazione antinfluenzale è fondamentale per prevenire le infezioni e la circolazione dei virus nel corso delle stagioni influenzali. Il monitoraggio continuo degli eventi avversi dei vaccini antinfluenzali ha un ruolo importante in sanità pubblica, poiché rappresenta un elemento chiave di qualsiasi programma di vaccinazione. Da molti anni, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco e le Regioni, conduce studi di sicurezza dei vaccini che hanno portato all'implementazione di TheShinISS-Vax|Flu, un modello multiregionale di analisi distribuite basato su *Common Data Model*, che garantisce efficienza, qualità e robustezza dei risultati. Per facilitare la conduzione di questo tipo di analisi, l'ISS ha sviluppato e utilizza dal 2020, un *tool* statistico basato su R, TheShinISS, che elabora dati sanitari regionali e permette di condurre analisi su una popolazione ampia e rappresentativa. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di insorgenza di eventi gravi, rari o di particolare interesse dopo vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2021/2022 in Italia.

Metodi. Attraverso TheShinISS sono stati elaborati i dati dei registri sanitari (registro vaccinale, anagrafe, prescrizioni farmaceutiche, ricoveri in pronto soccorso e dimissioni ospedaliere, e database delle esenzioni), provenienti da Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Lazio e Agenzia di Tutela della Salute Val Padana in Lombardia. Sono stati inclusi tutti i soggetti con un primo accesso al pronto soccorso o ricovero (*look back* di 5 anni) per uno dei 15 eventi di interesse, con età ≥ 6 mesi, non vaccinati o vaccinati, durante la campagna antinfluenzale 2021/2022, identificati attraverso i codici ICD9-CM. Per ogni evento è stato definito un intervallo di rischio successivo alla somministrazione del vaccino, suddiviso in sotto-periodi di rischio predefiniti; il periodo di riferimento era il tempo di osservazione al di fuori dell'intervallo di rischio. Le incidenze relative (RI) e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati con il metodo *Self-Controlled Case Series* (SCCS) "modificato per esposizioni dipendenti dall'evento". La componente stagionale è stata considerata come covariata dipendente dal tempo.

Risultati. Durante il periodo di studio (01/09/2021-30/06/2022), sono stati identificati 15.521 soggetti con almeno uno dei 15 eventi di interesse, 5.316 (34,3%) dei quali avevano ricevuto almeno una dose di vaccino antinfluenzale. Non è stato osservato un incremento di rischio, sia nell'analisi principale che nelle sottopopolazioni per età e sesso, per i seguenti eventi: paralisi di Bell, epatite acuta, sindrome di Guillain-Barré, encefalite ed encefalomielite, vasculite, neuromielite ottica, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, polimialgia reumatica, mielite trasversa acuta, convulsioni, anafilassi, neurite e

narcolessia. Nell'analisi principale non è stato osservato un aumento di rischio per la trombocitopenia, mentre è stato stimato un incremento di rischio nei soggetti con età <60 anni nell'intervallo 15-28 giorni [RI=1,79 (1,01-3,16), p=0,04]. Per la neurite del nervo ottico, è stato stimato un incremento di rischio nell'intervallo 29-42 giorni nei soggetti con età <60 anni [RI=5,22 (1,31-20,79), p=0,02].

Conclusioni. Questo studio, condotto secondo il metodo SCCS, ha esaminato la possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale e diversi eventi di interesse nella popolazione italiana di età ≥ 6 mesi. Le analisi principali e quelle per sottogruppi di età e sesso non hanno evidenziato un incremento di rischio per 13 dei 15 eventi considerati. Nei soggetti con età <60 anni è stato rilevato un incremento di rischio di trombocitopenia nell'intervallo 15-28 giorni e di neurite del nervo ottico nell'intervallo 29-42 giorni. Questi risultati andrebbero interpretati con cautela dato l'elevato numero di test statistici effettuati (15 *outcomes*, 5 gruppi, 4 intervalli di rischio per un totale di 300 test multipli) che potrebbe introdurre un rischio di molteplicità. Risulta quindi fondamentale la valutazione e l'interpretazione di questi dati anche alla luce di ulteriori studi di disegno simile, per confermare l'evidenza statistica dell'associazione tra vaccino ed evento e stabilire l'eventuale relazione causale.

TERAPIA ANTIPSIKOTICA IN PAZIENTI CON DEMENZA: INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Tassinari Chiara, Dairaghi Mariangela, Puntoriere Margherita, D'Alise Esmeralda, Abbiate Roberta, Brustia Francesca, Vighi Elena

Struttura Complessa Farmacia Territoriale, Azienda Sanitaria Locale, Novara

Introduzione. Gli antipsicotici rappresentano una delle classi di farmaci più frequentemente prescritti in Italia per il trattamento delle psicosi associate a demenza. Tra questi, la quetiapina è quello maggiormente utilizzato. Tuttavia, l'impiego di quetiapina per questa indicazione non è mai stato autorizzato dagli enti regolatori, poiché gli studi sulla sua sicurezza hanno evidenziato un potenziale aumento del rischio di eventi cerebrovascolari e mortalità. I pazienti cui viene prescritta quetiapina per psicosi in demenza sono generalmente anziani sopra i 65 anni, un gruppo già soggetto a politerapie, e quindi particolarmente esposto al rischio di interazioni farmacologiche. L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare le prescrizioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale di farmaci potenzialmente interagenti con quetiapina, fornendo tali dati ai clinici per una loro valutazione.

Metodi. Il presente studio osservazionale retrospettivo ha identificato i farmaci potenzialmente interagenti con quetiapina mediante consultazione dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e delle banche dati disponibili. Nel primo semestre 2023 è stata analizzata una coorte di 163 pazienti in trattamento con quetiapina per psicosi associate a demenza, tutti con piano terapeutico redatto da medici specialisti operanti presso il Centro Disturbi Cognitivi e Demenze aziendale. Le prescrizioni di farmaci di classe A, potenzialmente interagenti con quetiapina, sono state poi analizzate con Sistema Tessera Sanitaria.

Risultati. Il 38,7% (63 pazienti) dei 163 soggetti affetti da psicosi in demenza, in trattamento con quetiapina, ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci interagenti con quetiapina. Per il 90,5% (57 pazienti) di questi si evidenzia una prescrizione di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale. In particolare, il 17,5% (11 pazienti) è stato trattato con citalopram, per un totale di 61 confezioni dispensate (12,9% del totale delle confezioni di farmaci interagenti). Il 9,5% (6 pazienti) ha utilizzato in concomitanza venlafaxina, con un totale di 68 confezioni dispensate (14,4%). Citalopram e venlafaxina sono stati i farmaci maggiormente prescritti e, se somministrati con quetiapina, possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Oltre ai rischi cardiaci, i pazienti in terapia con farmaci interagenti possono andare incontro a una riduzione dell'esposizione sistemica alla quetiapina, come nel caso degli antiepilettici. Nella coorte studiata, il 15,9% (10 pazienti) ha ricevuto prescrizioni di anticonvulsivanti.

Conclusioni. Lo studio sottolinea l'importanza di una collaborazione multiprofessionale. I dati amministrativi in possesso dei farmacisti si sono rivelati una risorsa importante per offrire ai clinici informazioni utili per rivalutare i regimi terapeutici dei pazienti e, se necessario, adottare misure volte a garantire l'efficacia e la sicurezza del trattamento farmacologico.

INDICE DEGLI AUTORI

Abbate Roberta	99	Casini Elena	71
Addario Pollina Sebastiano	14; 80; 95	Casucci Paola	28
Addis Antonio	13; 87	Cau Emanuela Elena	3; 21
Ajolfi Chiara	51	Cavaliere Giulia	23; 60
Alessio Silvia	87	Cavazzana Anna.....	14; 80; 95
Allotta Alessandra.....	14; 80; 95	Cavazzuti Laura	71
Amati Samanta Pamela	51	Cefalo Consuelo.....	87
Ambu Giovanni.....	3; 21	Cheli Stefania.....	38; 61; 77
Amendolagine Sabrina.....	40; 79	Cherchi Alessandra	21
Ammendola Debora.....	7; 8	Chillotti Caterina.....	21
Ancona Domenica.....	14; 80; 95	Cicala Giuseppe	61
Annunziata Arianna.....	5; 23; 28; 30; 32; 58; 60; 63	Civati Aurora	38
Antinori Spinello	38	Civino Paola.....	41; 82
Antonacci Stefania	40; 79	Civitelli Giulia	30
Ardolino Daniela.....	36	Clementi Emilio	38; 61; 77
Arenare Loredana	7; 8	Consoli Claudio	87
Argirò Clizia	9; 11; 25; 27	Costa Giorgio	14; 32; 95
Aurelio Fiorenza.....	40	Costantino Laura.....	9; 11; 25; 27
Baglietto Laura.....	52	Crescioli Giada	61
Baldari Francesca	41; 82	Cutillo Maria.....	28; 30; 58; 60; 63; 97
Balducci Francesco	14; 80; 95	D'Apice Rossana Eliana	36
Bardaro Marcellino	71	Da Cas Roberto.....	5; 14; 23; 28; 30; 32; 34; 58; 60; 63; 69; 70; 80; 95; 97
Bartolini Fausto.....	16; 17; 18; 19; 20	Dairaghi Mariangela	99
Battini Vera	38; 77	D'Alise Esmeralda.....	99
Belleudi Valeria	13; 14; 80; 95	Daniele Eugenia	9; 11; 25; 27
Bellitto Chiara	14; 80; 95	D'Avino Angela	36; 74; 75; 76
Bencivenni Lorenzo.....	48; 50	De Marco Simona	41; 82
Bernardi Francesca Futura	14; 80	De Sarro Giovambattista	14; 80; 95
Bianconi Lina	71	Deidda Arianna	3; 21
Bisaccia Eufemia.....	94	Delbue Antonia	51
Bonezzi Silvia	51	Dello Russo Cinzia	87
Bonovas Stefanos.....	83; 84	Di Girolamo Valeria	75
Brunelli Maria Laura... ..	16; 17; 18; 19; 20	Di Lauro Patrizia	41; 82
Brustia Francesca	99	di Manno Gianluca	7; 8
Bucaneve Giampaolo	14; 28; 80; 95	di Manno Stefano	7; 8
Calò Paola	41	Di Mario Simona.....	91
Campomori Annalisa	14; 32; 95	Di Ruocco Federica	37
Carmelita Gabriella	85; 86	Difrancesco Leonardo	87
Carnovale Carla.....	38; 77	Dinegro Sofia.....	38; 61; 77
Carollo Massimo	14	Dinoi Giorgia	40
Carta Paolo.....	14; 80; 95	Donadu Matthew Gavino	89

Ejlli Lucian.....	14; 80; 95	Leoni Olivia	14; 80; 95
Fares Lidia.....	71	Limoncella Giorgio	52
Ferrante Davide	45	Lioni Maria Francesca	54
Ferretti Alessandra	71	Lizzi Luana	44; 55; 56
Ferrieri Caputi Edvige.....	41	Lo Bianco Francesco	37
Fideli Diego.....	89	Lombardi Niccolò	61
Figlioli Gisella.....	83; 84	Lombardo Flavia.....	65
Filippi Simone	71	Lopes Sara.....	14; 80; 95
Filippini Sofia	71	Lucchesi Davide Maria	71
Filosofo Marianna	47; 73	Lucenteforte Ersilia.....	46; 52
Finocchietti Marco	13	Luppino Maria Rosa	93
Fiorino Emanuele	42	Macculi Laura	87
Folchino Rachele.....	61	Magnani Caterina.....	87
Fonto Alessandra.....	71	Malagnino Gianfranco	45
Fortinguerra Filomena.....	32	Mandò Tacconi Francesco	48; 50
Fratini Gabriele Duccio.....	50	Mangano Antea Maria Pia	14; 80; 95
Gagliotti Carlo.....	91	Manghi Lucrezia	71
Galimberti Miriam	38	Manzini Simona	94
Gallizzi Romina.....	14	Marangon Veronica	61
Gambera Marco	47; 73	Marangoni Elena	50
Gandolfi Alberto	71	Marano Giuseppe .. 5; 23; 28; 30; 32; 58;	60; 63; 70; 97
Gaudio Francesco.....	44; 55; 56	Marchi Francesco.....	71
Gentile Cinzia	71	Mariani Ilaria	38; 61; 77
Geraci Salvatore	30	Martignoni Isabella	47; 73
Gianfilippo Giulia	37	Mascaro Angela	9; 11
Giannini Laura.....	48; 50	Massari Marco 14; 60; 63; 71; 80; 95; 97	
Giannini Romina	45	Mastrostefano Andrea.....	37
Gillies Malcolm.....	46	Mathieu Clément.....	14; 95
Gini Rosa.....	14; 46; 52; 80; 95	Mattera Valentina.....	36; 74
Giometto Sabrina	46; 52	Mayer Flavia... 30; 58; 63; 65; 67; 80; 97	
Gori Andrea.....	38	Mazzone Arianna	14; 80
Gradellini Federica.....	71	Melis Silvia	3; 21
Greco Giuseppe	37	Menniti Ippolito Francesca 5; 23; 34; 58;	69; 70; 97
Grotto Alessandra.....	47; 73	Mezzadri Sergio	71
Guerritore Marco.....	76	Mingolla Giuseppina	45
Hallas Jesper	46	Montrasio Cristina	38
Hyeraci Giulia	48; 50	Morati Silvia	73
Ingrasciotta Ylenia	14; 80; 95	Morciano Cristina	30; 60; 63; 97
Innocenti Elisabetta.....	48; 50	Morrillo Rita	25; 27
Ippoliti Ilaria.... 5; 23; 28; 30; 32; 34; 58;	60; 63; 69; 70	Mosini Giulia	38; 61; 77
Izzi Antonio.....	36	Mura Guendalina	3; 21
Kirchmayer Ursula	87	Musella Francesca.....	76
L'Abbate Luca	14; 80; 95	Nardini Paola	71
Lanzarini Greta.....	51	Navarra Pierluigi.....	87
Ledda Stefano	14; 80; 95		

Nigro Roselena.....	91	Salerno Valentina.....	9; 11; 25; 27
Nizzoli Patrizia.....	50	Salvi Emanuela.....	23; 34; 58; 60; 63; 69; 70
Onder Graziano.....	87	Sanna Roberta.....	89; 90
Padovani Lucrezia.....	50	Santarossa Elisabetta.....	47
Pagliuca Mena Ilaria.....	74; 75; 76	Sapigni Ester.....	14; 80; 91; 95
Palazzo Daniele.....	44; 55; 56	Saullo Francesca.....	9; 11; 25; 27
Panceri Roberto.....	77	Savito Marco.....	45
Pannizzo Sofia.....	38; 61; 77	Savoia Martina.....	16; 17; 18; 19; 20
Panzarino Miriam Domenica.....	79	Scalco Elisa.....	94
Paoletti Olga.....	46	Scalia Elena.....	89
Papa Nunzia.....	36; 75	Scano Margherita Alessia.....	85
Papini Gloria.....	16; 17; 18; 19; 20	Scapin Angela.....	14; 80; 95
Pellegrini Giorgia.....	14; 80; 95	Scarpelli Rita Francesca... ..	14; 44; 55; 56; 80; 95
Pellegrino Silvia.....	51	Schiuma Marco.....	38
Pelucchi Matteo.....	77	Schünemann Holger Jens.....	83
Peppas Spyros.....	84	Screpis Miriam.....	93
Perrella Alessandro.....	36	Senesi Ilenia.....	14; 80; 95
Picciolo Alessandra.....	82	Servadio Michela.....	13; 87
Pierantozzi Andrea.....	32	Sgarangella Angelica.....	40; 79
Pietramaggiori Silvia.....	51	Simonetta Sara.....	94
Pinna Valentina.....	71	Soardo Federica.....	14; 80; 95
Piovani Daniele.....	83; 84	Sorrentino Carla.....	14; 80; 95
Pipia Marco.....	85; 86	Sozzo Anna.....	41; 82
Piro Brunella.....	44; 55; 56	Spagnolo Margherita.....	41; 82
Pistis Marco.....	21	Spatarella Micaela.....	36; 74; 75; 76
Pistucci Maria.....	74	Spila Alegiani Stefania	14; 58; 63; 65; 80; 95; 97
Pitzeri Fiorella.....	3	Spina Edoardo.....	61
Potenza Anna Maria.....	91	Spini Andrea.....	14; 80; 95
Puccini Aurora.....	14; 80; 95	Stasi Paola.....	41; 82
Puddu Enrica Maria.....	3; 21	Stella Paolo.....	14; 80; 95
Puntoriere Margherita.....	99	Stochino Maria Erminia.....	3; 21
Puopolo Maria.....	65	Støvring Henrik.....	46
Radice Sonia.....	38; 61; 77	Sullo Maria Giuseppa.....	61
Rafaniello Concetta.....	61	Tassinari Chiara.....	99
Raschetti Roberto.....	67	Terrone Angela.....	79
Ricciardelli Roberta.....	40	Tessari Alberto.....	32
Ricciardulli Daniela.....	87	Tibaldi Giuseppe.....	32
Rinaldi Debora.....	94	Tintorini Elisa.....	50
Rocchi Rosalba Elisabetta.....	28	Torre Alessandro.....	38
Romio Antonio.....	91	Torrisi Concetta.....	93
Rosa Alessandro Cesare.....	87	Trama Ugo.....	14; 80
Rosini Francesca.....	91	Traversa Giuseppe.....	67
Rossi Mariangela.....	28	Trifirò Gianluca.....	14; 80; 95
Rossi Paola.....	14; 80; 95	Tsantes Andreas.....	83
Ruggeri Paola.....	28		
Russello Giuseppe.....	71		

Tuccori Marco.....	14; 52; 80; 95	Vellucci Angela.....	7; 8
Ubertazzo Loredana	42	Vighi Elena	99
Ungari Valentina	87	Violi Federica	71
Urru Silvana Anna Maria	14; 95	Vischetti Elisa	30
Vaccari Cecilia	51	Viscido Fabio	8
Valcavi Annamaria.....	71	Zanforlini Martina.....	95
Vanacore Nicola.....	65	Ziaccardi Maria Valeria	79
Vecchio Silvia	61	Zuin Giovanna	77

*Serie ISTISAN Congressi
ottobre-dicembre 2023 (n. 4) 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica - Istituto Superiore di Sanità, Roma*