

ANALISI delle SEGNALAZIONI  
di REAZIONI AVVERSE da FARMACI e VACCINI  
nella REGIONE MARCHE



ANNO 2016/2017

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Marche  
Posizione di Funzione Assistenza Farmaceutica*

*Luigi Patregnani  
Antea Maria Pia Mangano  
Ilenia De Carlo  
Lorenzo Gasperoni  
Alessandro Mengoni  
Margherita Lalli*



P.F. Assistenza Farmaceutica  
AGENZIA REGIONALE SANITARIA



Regione Marche

CRFV Marche via G. da Fabriano 3 Ancona  
Tel 0718064234  
[crfvmarche@regione.marche.it](mailto:crfvmarche@regione.marche.it)





# Sommario

<b>La farmacovigilanza ed il contesto normativo italiano</b>	1
Le reazioni avverse da farmaci e l'identificazione dei segnali d'allarme	1
La rete nazionale di farmacovigilanza	1
I Centri regionali di farmacovigilanza	2
La nuova normativa	2
Il New Eudravigilance System e il conseguente impatto a livello nazionale	4
<b>Andamento della segnalazione nazionale 2016</b>	5
<b>Analisi della segnalazione regionale 2016</b>	9
Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera	9
Andamento temporale delle segnalazione spontanea	11
Analisi per sesso ed età	11
Analisi per fonte	12
Analisi per gravità	13
Analisi per frequenza di segnalazione	17
<b>Analisi della segnalazione regionale 2017</b>	18
Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera	18
ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA	19
Analisi per sesso ed età	20
Analisi per fonte	21
Analisi per gravità	22
Analisi per frequenza di segnalazione	26
<b>Causality assessment</b>	28
causality assessment dei farmaci	28
casuality assessment dei vaccini	29
<b>Conclusioni</b>	31

---

# La farmacovigilanza ed il contesto normativo italiano

## LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI E L'IDENTIFICAZIONE DEI SEGNALI D'ALLARME

Le Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) rappresentano un'emergenza di salute pubblica, spesso sottovalutata, dal momento che l'attenzione sul farmaco è rivolta quasi esclusivamente al controllo delle prescrizioni, eppure i costi economici correlati alle ADR sono superiori a quelli delle prescrizioni farmaceutiche. Se si considera che il 40-60% delle ADR è giudicata evitabile, si può comprendere come un efficace sistema di farmacovigilanza (FV) possa diminuire la morbilità e la mortalità da ADR e, nello stesso tempo, consentire un importante risparmio sulla spesa sanitaria.

Come è noto, per comprendere le proprietà di un farmaco e quantificarne il rapporto tra i rischi e i benefici esso è sottoposto a una lunga serie di studi che ne valutano l'efficacia e la sicurezza. Tuttavia, dal punto di vista della sicurezza gli studi pre-marketing hanno diverse limitazioni (limitato numero di pazienti, differenze tra popolazione reale e popolazione studiata, limitata durata temporale della sperimentazione) che rendono conto della necessità di sorvegliare i farmaci anche dopo la commercializzazione.

La Farmacovigilanza ha tra i principali obiettivi: riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme che si generano quando viene evidenziato un rischio non noto in precedenza, oppure quando aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto, oppure quando si identifica un nuovo gruppo di soggetti a rischio; migliorare e allargare le informazioni su reazioni avverse da farmaco (ADR - Adverse Drug Reactions) già note; identificare i fattori di rischio predisponenti la comparsa di ADR nella popolazione (età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti, interazioni farmacologiche, eccetera); stimare l'incidenza delle ADR; confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica; comunicare l'informazione a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Questa attività di sorveglianza è particolarmente importante per i vaccini, poiché somministrati prevalentemente a persone sane e in età pediatrica, con scarsa percezione della malattia "evitata" dal vaccino grazie alla progressiva riduzione della sua diffusione. L'insieme delle attività relative alla raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization* o AEFI) prende il nome di Vaccinovigilanza. Un sospetto evento avverso a un vaccino è definito come qualsiasi manifestazione spiacevole che si verifica successivamente alla sua somministrazione, ma che non ha necessariamente un nesso di causalità con il vaccino stesso. La vaccinovigilanza permette quindi di analizzare il rapporto beneficio/rischio di ogni vaccino e accertare che questo rapporto si mantenga favorevole nel corso del tempo.

L'identificazione dei segnali d'allarme è ottenibile mediante un approccio descrittivo, attraverso la raccolta di tutte le sospette ADR inviate dagli operatori sanitari e cittadini (segnalazione spontanea) o ricavate dai casi pubblicati in letteratura (case-report).

Uno dei più noti esperti nel campo delle ADR, Meyboom R, riporta che "Nell'identificazione di nuove reazioni avverse l'esperienza ci insegna che i sistemi di segnalazione spontanea di ADR non possono ancora essere sostituiti da nessun'altra metodologia. [Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC et al. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *DrugSaf* 2002;25(6):459-65]

La sottosegnalazione (underreporting) rappresenta il limite maggiore dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR. Sebbene l'entità della sottosegnalazione sia ampiamente variabile a seconda delle stime, è certo che il numero di ADR segnalate costituisce una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano. Anche se non è possibile stimare esattamente l'entità della sottosegnalazione, il fenomeno è sicuramente rilevante e diffuso, come evidenziato da una revisione sistematica di 37 diversi studi condotti in 12 differenti paesi e le motivazioni alla base del fenomeno sono molteplici e complesse. [Hazell L, et al. *DrugSaf* 2006; 29:385-96.]

## LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

In Italia la segnalazione spontanea è stata oggetto di numerose regolamentazioni. A partire dagli anni 60 con il primo intervento normativo (circolare ministeriale del 16 gennaio 1965, emanata in seguito alla vicenda della talidomide) con cui si invitavano i medici ospedalieri a segnalare, tramite scheda, all'allora Ministero della Sanità qualsiasi effetto tossico da farmaco, ai successivi decreti e circolari Ministeriali (DM 20.3.80; DM 28.7.84; DL 30.10.87) fino ad arrivare alla legge n. 531 del 29 dicembre 1987 (e s.m.i.) che rese obbligatoria, solamente per il medico, la segnalazione spontanea. Con la legge (DL n. 44 del 2/97) di attuazione della direttiva 93/39 della CEE, si ribadiva l'obbligo per i medici di segnalare ogni presunta reazione avversa e lo si estendeva anche ai farmacisti relativamente e solamente ai medicinali SOP (senza obbligo di prescrizione) e OTC (prodotti da banco). Il Ministero

della Salute ha poi reso operativa la Rete telematica Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), prevista dal decreto del febbraio 1997, e fino ad allora non attuata, su cui si basa l'attuale sistema italiano di farmacovigilanza.

Attiva dal novembre 2001, la Rete garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

Con il decreto legislativo n. 95 e in seguito con il decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219, in attuazione della direttiva 2001/83/CE e della direttiva 2003/94/CE, si stabilisce che l'obbligo delle segnalazioni delle reazioni avverse da farmaci diventa di tipo deontologico (pertanto vengono eliminate le sanzioni previste dalla legge precedente), si stabiliscono linee guida su che cosa segnalare (vanno segnalate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza solo le reazioni avverse gravi o inattese per la maggioranza dei farmaci e tutte le reazioni per i vaccini e per i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo); possono segnalare non solo i medici e i farmacisti, ma anche tutti gli altri operatori sanitari (infermieri, ostetriche, eccetera); le segnalazioni non possono essere anonime; il nominativo del segnalatore viene conosciuto solo dai responsabili di farmacovigilanza delle strutture pubbliche e dall'AIFA; presenza nel sistema dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), ciascuno con un proprio responsabile.

I medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari (infermieri, tecnici di radiologia, eccetera) sono tenuti a segnalare le ADR all'Azienda Sanitaria Locale (ASL) territorialmente competente o alla Azienda ospedaliera. Le ASL devono inserire le segnalazioni nella rete telematica nazionale (Rete nazionale di farmacovigilanza). L'ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA, le aziende farmaceutiche interessate, le Regioni e i Centri Regionali ricevono dalla rete un avviso di questo inserimento. Le segnalazioni vengono poi inviate automaticamente all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e all'OMS.

## I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA

I CRFV supportano i responsabili di farmacovigilanza locali nelle loro attività, coordinando da un punto di vista strettamente operativo le attività di farmacovigilanza e in particolare l'utilizzo della Rete nazionale nella Regione. I centri regionali hanno un ruolo chiave trovandosi in una posizione centrale tra l'autorità regolatoria da un lato e i responsabili locali dall'altro. Il recepimento di modalità operative e controllo sulla corretta funzionalità del sistema di farmacovigilanza a livello locale non può prescindere dall'intervento dei CRFV.

Si tratta di ruoli e compiti ben definiti, riportati nell'Allegato 1 dell'accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010 (Requisiti Minimi di un Centro Regionale di FV (CRFV)).

A seguito delle modifiche normative introdotte a livello europeo nel corso del 2010, per garantire uniformità di conduzione delle diverse attività in carico ai CRFV alla luce delle nuove disposizioni normative e delle indicazioni fornite nelle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices, GVP), sono state elaborate dall'AIFA le linee guida per l'attività dei CRFV.

Le attività dell'AIFA, dei Centri Regionali, dei responsabili di farmacovigilanza e la crescente presenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva hanno portato l'Italia a incrementare notevolmente la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci superando e, addirittura, raddoppiando nel 2013 il tasso di segnalazione di 300 segnalazioni di ADR/milione di abitanti, considerato il *gold standard* per un sistema di farmacovigilanza.

In questi anni i CRFV sono stati determinanti per raggiungere i risultati ottenuti e il valore aggiunto dei CRFV è stato riconosciuto con il Decreto Ministeriale di recepimento della Direttiva n. 84/2010 che ha fornito un chiaro riferimento sia all'operatività sia al finanziamento dei Centri regionali.

## LA NUOVA NORMATIVA

Il sistema europeo di farmacovigilanza è stato rimodulato con l'entrata in vigore, nel luglio del 2012, del Regolamento UE n. 1235/2010, che modifica il precedente Regolamento CE n. 726/2004, e della Direttiva 84/2010/UE, che modifica la precedente Direttiva CE n. 83/2001. I cambiamenti introdotti dalla nuova normativa sono stati recepiti con Decreto Ministeriale del 30.04.2015 e le principali novità riguardano:

1. la **nuova definizione di reazione avversa da farmaci** che allarga il concetto di reazione avversa a differenti situazioni che includono l'overdose (si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto); l'uso off label (si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per

finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione); il *misuso* (si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente e in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione); l'*abuso* (si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici); l'*esposizione occupazionale* (si riferisce all'esposizione a un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale). *Si precisa che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, e che la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico. Secondo le definizioni l'abuso, a differenza dell'overdose, è comunque intenzionale. In relazione al significato di off label, occorre considerare che questa condizione riguarda l'uso del prodotto non in accordo con le condizioni di autorizzazione, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione e nella posologia. Non vanno segnalati i casi di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abuso, misuso, uso off label che non hanno provocato una reazione avversa. Anche l'inaspettata inefficacia terapeutica va considerata come ADR e quindi segnalata. La progressione di malattia, di per se stessa, non è una ADR, mentre lo è un peggioramento della malattia qualora esso sia attribuito al farmaco. Se si ritiene che il farmaco abbia accelerato la progressione di malattia, oppure che tale progressione sia intervenuta per inefficacia del farmaco stesso, entrambi i casi sono da considerare reazioni avverse.*

2. è stata prevista la segnalazione di **tutte le reazioni avverse di tutti i medicinali**;
3. sono stati ridefiniti i compiti delle aziende produttrici di medicinali, in particolare per quanto attiene la sottomissione dei Periodic Update Safety Report (PSUR), la presentazione dei Risk Management Plan (RMP) e la conduzione dei Post Authorization Safety Studies (PASS);
4. sono state presentate le nuove schede di reazione avversa per operatori sanitari e cittadini in formato elettronico, disponibili nel sito dell'AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/> che possono essere compilate online anche se, attualmente, devono essere stampate e inviate via fax oppure direttamente per e-mail al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.[ In alternativa, gli operatori sanitari e i cittadini possono utilizzare la piattaforma VigiFarmaco disponibile all'indirizzo <https://vigiwork.vigifarmaco.it/> per compilare direttamente online la scheda di segnalazione che automaticamente verrà inviata dal sistema al RLFV della ASL di appartenenza dell'OS/cittadino. VigiFarmaco è un'applicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco il cui sviluppo è a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto];
5. è stato istituito, all'interno dell'EMA, il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) con il compito di coprire tutti gli aspetti della gestione dei rischi dell'uso di medicinali per uso umano;
6. è stata prevista la centralizzazione a livello europeo delle liste dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, come per esempio per i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e i biosimilari, per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati. I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale vengono identificati da un triangolo equilatero rovesciato di colore nero ▼
7. è stato richiesto a tutti gli Stati membri di favorire la segnalazione diretta delle ADR da parte dei cittadini;

A seguito della vicenda Fluad, con il Decreto Ministeriale del 30.04.2015 -**Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)** - il legislatore ha voluto introdurre una variazione delle tempistiche richieste agli operatori sanitari (ma non ai pazienti) per effettuare la segnalazione. Il provvedimento prevede che gli operatori sanitari debbano segnalare entro due giorni le sospette reazioni avverse da medicinali; non oltre le 36 ore, da quando ne sono venuti a conoscenza, le sospette reazioni avverse da medicinali di origine biologica (per esempio i vaccini).

Tale novità ha creato non poche perplessità tra gli addetti ai lavori. E in un articolo pubblicato sull'ultimo numero della rivista Focus farmacovigilanza è così commentato:

*".....una tempistica così stringente non corrisponde a quanto stabilito dalla normativa europea attualmente in vigore. Il vincolo temporale era presente nel decreto legge sulla farmacovigilanza del 1997 (tre giorni per le reazioni gravi e sei giorni per le altre) ed era stato poi tolto nella formulazione attuale al primo recepimento della normativa europea nel 2003. Si fa quindi un passo indietro; il tempo che intercorre tra l'insorgenza della reazione e la compilazione della segnalazione può variare in funzione del tipo di evento. In caso di eventi gravi, con pazienti che hanno diverse patologie e assumono molti farmaci la valutazione del ruolo causale del farmaco può richiedere l'esecuzione di esami clinici o di laboratorio che necessitano di tempi adeguati; la differenza tra 36 ore e 2 giorni non è valutabile sulla base delle informazioni riportate sulla scheda, dove compaiono la data di insorgenza della reazione e la data di compilazione; la tempistica proposta per la segnalazione è molto distante da quanto avviene nella pratica. Se analizziamo le segnalazioni pervenute nel 2014, solo nel 18% dei casi è stata fatta entro due giorni dall'insorgenza della reazione. Non sappiamo come reagiranno i segnalatori all'inserimento di questo limite. Pur non essendo previste delle sanzioni, si teme possa disincentivare la segnalazione. Inoltre non impedirebbe, in presenza di un nuovo allarme, l'invio di segnalazioni effettuate in ritardo."*

## IL NEW EUDRAVIGILANCE SYSTEM E IL CONSEGUENTE IMPATTO A LIVELLO NAZIONALE

Dal 22 novembre 2017 sono entrate in vigore le nuove disposizioni relative alla *simplified electronic reporting* delle sospette reazioni avverse.

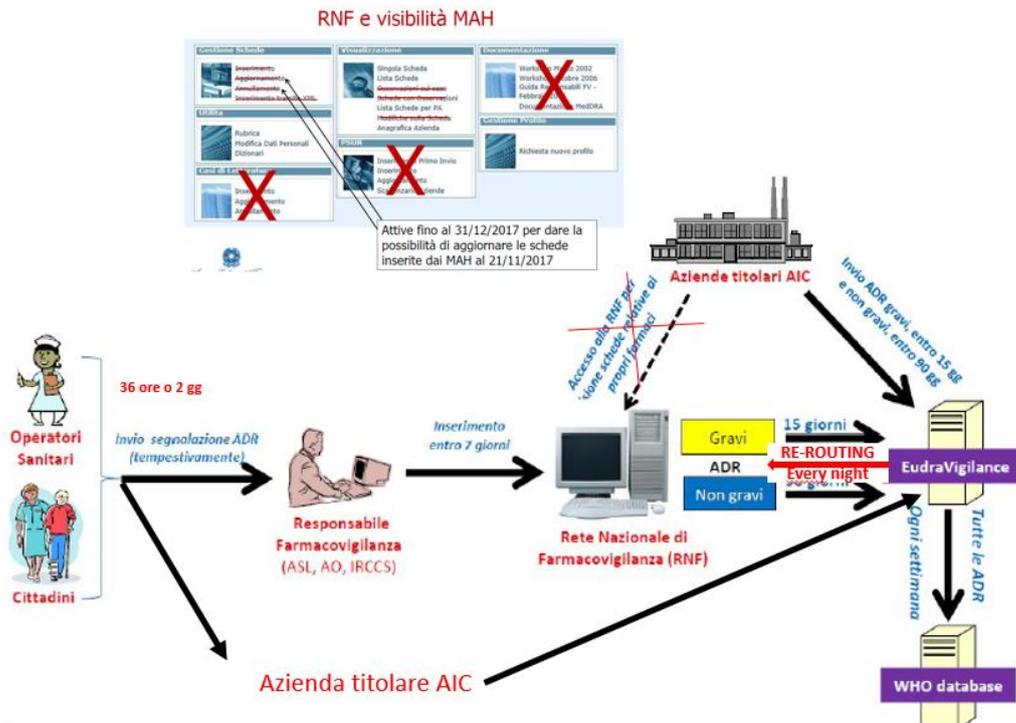
Le disposizioni transitorie adottate con l'art. 45 del Decreto Ministeriale del 30.04.2015, commi 4 e 5, per cui le aziende titolari di AIC non sono più tenute a inviare le segnalazioni di sospette ADRs ai Responsabili locali di farmacovigilanza (RLFV) delle strutture sanitarie di appartenenza dei segnalatori o direttamente alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), ma devono trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di "re-routing" le inoltra alla RNF.

Rimane invariata la modalità di segnalazione delle sospette ADRs da parte dei pazienti e/o degli operatori sanitari che possono continuare a segnalare secondo le modalità previste dall'Art. 22 del DM 30 aprile 2015. Tutte le segnalazioni registrate nella RNF, da parte dei RLFV delle strutture pubbliche, sono successivamente trasmesse a Eudravigilance tramite la funzione di "re-routing" sopra descritta.

Si riporta integralmente il **comma 5 (Art. 22)** per il richiamo al rispetto delle tempistiche da parte dei RLFV. Per le altre disposizioni si rimanda alla lettura del documento integrale.

*"I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono, tramite le apposite schede e secondo le modalità indicate dall'AIFA, le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, **entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa**, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del messaggio relativo all'inserimento. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza, e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del messaggio relativo all'inserimento. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario."*

Figura 1: Nuovo flusso di segnalazione in vigore dal 22 novembre 2017



# Andamento della segnalazione nazionale 2016

Fonte OsMed

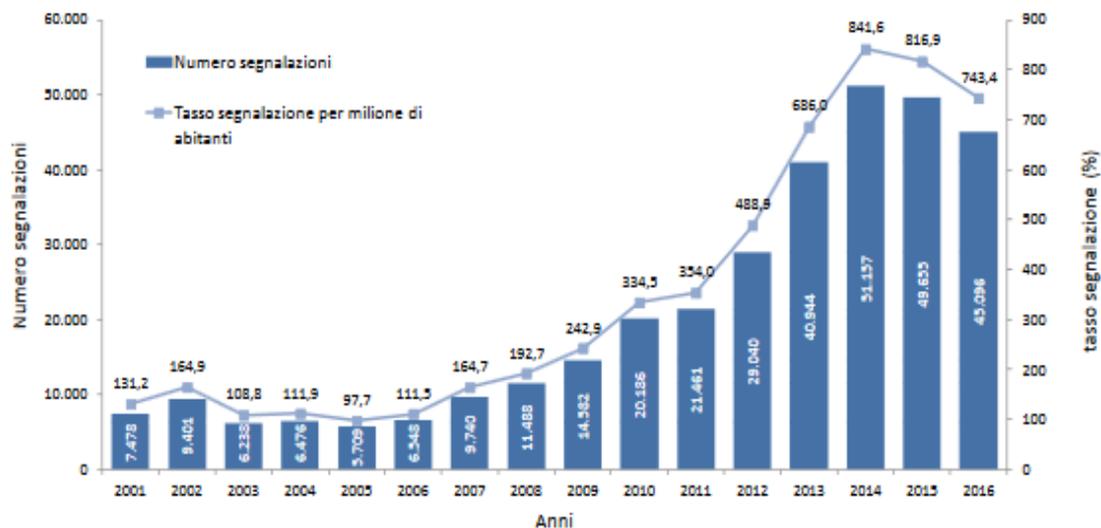
Nel corso dell'anno 2016, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state registrate 45.096 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADRs) da farmaci e vaccini. Oltre a queste, sono state inserite dalle Aziende farmaceutiche ulteriori 3.327 segnalazioni provenienti dalla letteratura per un totale complessivo quindi di 48.423 segnalazioni.

Escludendo le segnalazioni provenienti dalla letteratura, il numero di segnalazioni è diminuito del -9% rispetto al 2015, con un decremento del -39,5% per i vaccini e del -3,4% per tutti gli altri farmaci.

L'Italia si conferma tra i Paesi con il più alto tasso di segnalazione al mondo. Nel database Vigibase dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'Italia è al primo posto (17,7% sul totale delle segnalazioni) tra i Paesi europei nel numero di segnalazioni inviate dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2017, seguita dal Regno Unito (16,1%), dalla Francia (15,7%) e dalla Germania (10,8%).

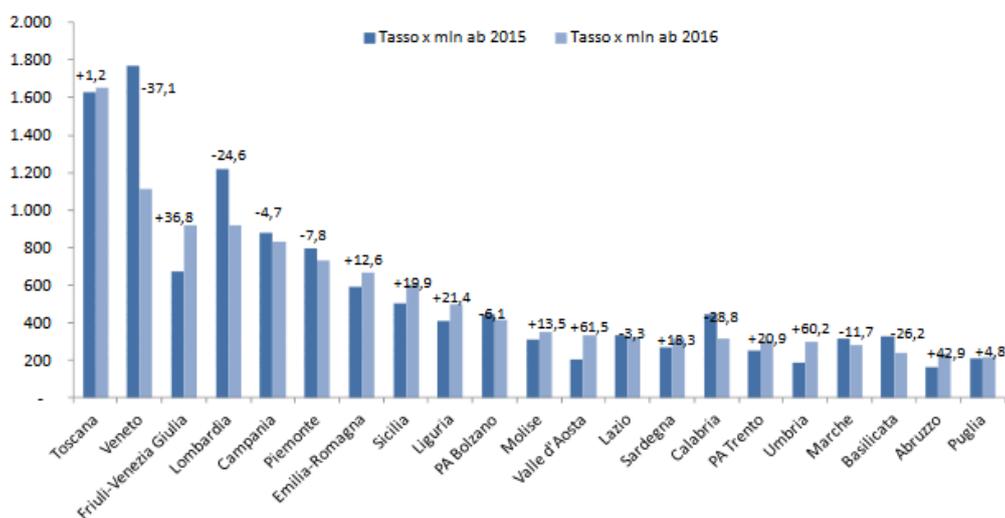
Il tasso di segnalazione nazionale per l'anno 2016 è stato pari a 743 segnalazioni per milione di abitanti. (Figura 9)

Figura 9. Distribuzione annuale del numero e tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2016)

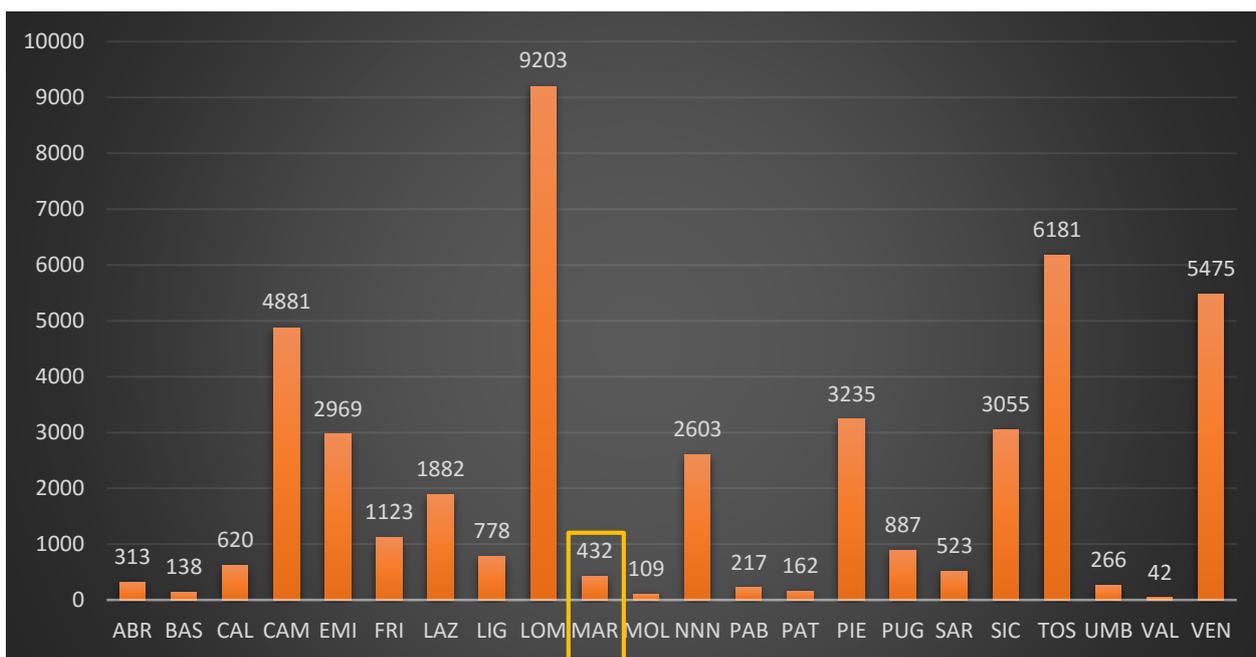


Lombardia, Veneto e Toscana confermano anche per il 2016 il più alto tasso di segnalazione. le Regioni con il più alto tasso di segnalazione sono quelle che per anni hanno investito nella farmacovigilanza e che hanno, quindi, un forte background in materia.

**Figura 10. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti (periodo 2016-2015) e variazione percentuale 2016-2015**



**Figura 2: Distribuzione segnalazione per regioni anno 2016**



\*Elaborazione dato da piattaforma Vigisegn

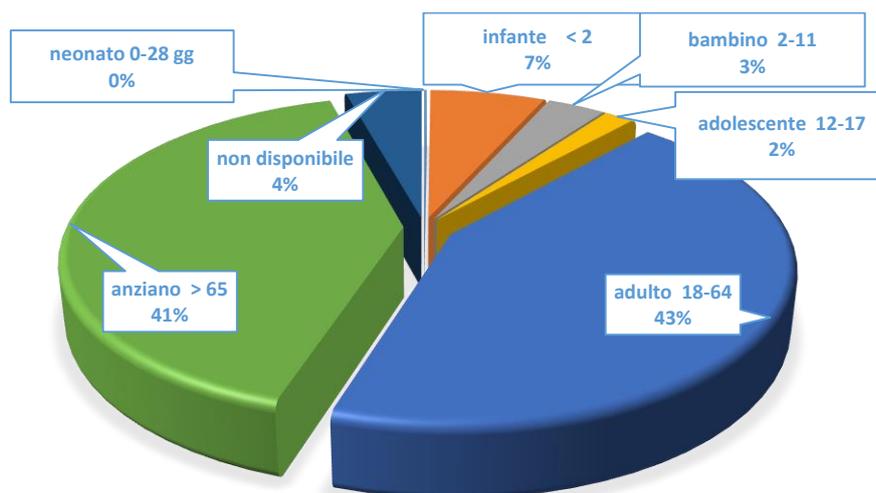
“Come osservato negli anni precedenti, anche nel 2016 il maggior numero di segnalazioni è stato registrato per le reazioni avverse di farmaci impiegati negli adulti e negli anziani, coerentemente con l'incremento dell'uso dei farmaci nella popolazione anziana, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della presenza di numerose comorbidità. Relativamente alla distribuzione delle segnalazioni per fascia di età, si osservano delle differenze tra le segnalazioni riguardanti i vaccini e quelle con tutti gli altri farmaci. Per i vaccini il 56% delle segnalazioni è riferito ai bambini di età compresa tra 1 e 23 mesi, coerentemente con il maggior uso dei vaccini in questa fascia di età, mentre per i farmaci il 92% delle segnalazioni è riferito alla popolazione adulta e anziana (Tabella 34 del Rapporto OsMed 2016).

**Tabella 34. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età per farmaci e vaccini**

Fascia di età	solo farmaci	solo vaccini
neonato (< 1 mese)	0%	0%
infante (1-23 mesi)	1%	56%
bambino (2-11 anni)	2%	16%
adolescente (12-17 anni)	1%	5%
adulto (18-65 anni)	47%	15%
anziano (> 65 anni)	45%	7%
non disponibile	5%	1%

Fascia età	Casi
neonato 0-28 gg	68
infante < 2	2933
bambino 2-11	1492
adolescente 12-17	761
adulto 18-64	19535
anziano > 65	18376
non disponibile	1929

**Figura 3: Distribuzione segnalazione per fascia d'età**



*\*Elaborazione dato da piattaforma Vigisegn*

Il 53% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, seguono quelle dagli specialisti (11%) e dai farmacisti (9%).

Quasi tutte le segnalazioni provenienti da "specialisti" o "altro" si riferiscono a segnalazioni di vaccini compilate da medici/operatori sanitari che operano nei centri vaccinali.

La maggior parte delle segnalazioni da farmacisti proviene dal settore ospedaliero ed è da ricollegare al loro coinvolgimento nei progetti di farmacovigilanza attiva.

Nel 2016 si riducono sia le segnalazioni da specialista (-45%) che quelle da farmacista (-34,3%), probabilmente a causa del calo delle segnalazioni da vaccini e alla chiusura di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva.

Si continuano a registrare poche segnalazioni da parte dei medici di medicina generale che nel 2016 hanno rappresentato il 6% delle segnalazioni totali, con un lieve incremento del +3,3% rispetto all'anno precedente.

Sono ancora in aumento le segnalazioni da parte dei pazienti/cittadini (+36,9%) dimostrando quindi un loro maggiore interesse, oltre che partecipazione, al sistema della farmacovigilanza.

Infine da sottolineare l'aumento delle segnalazioni di provenienza da avvocato che da un numero pari a 7 nel 2015 passano a 23 nel 2016. (Tabella 36)

**Tabella 36. Distribuzione delle segnalazioni per fonte della segnalazione**

Qualifica segnalatore	2015	2016	Δ % 16-15
medico ospedaliero	23.797	23.769	-0,1%
specialista	9.172	4.979	-45,7%
farmacista	6.320	4.154	-34,3%
<b>paziente/cittadino</b>	2.313	3.166	<b>36,9%</b>
altro	2.250	3.101	37,8%
medico di medicina generale	2.787	2.880	3,3%
infermiere	1.337	1.691	26,5%
non disponibile	728	938	28,8%
pediatra	258	270	4,7%
centro anti-veleno	215	104	-51,6%
avvocato	5	23	360,0%
dentista	2	9	350,0%
forze armate	6	9	50,0%
polizia di stato	9	3	-66,7%

# Analisi della segnalazione regionale 2016

Il presente rapporto è stato condotto attraverso l'analisi dei dati contenuti all'interno della data warehousing Vigisegn, per data di inserimento nel database nazionale, nel periodo dal 01.01.2016 al 31.12.2016 (data indice: 01 gennaio 2016 - 31 dicembre 2016)

## DATI DI SINTESI

Popolazione: **1.543.752\***

N. schede pervenute<sup>\*\*</sup>: **432**

Tassi di segnalazione: **28 ADR/100.000 abitanti**

Schede con reazioni gravi: 126 (29%)

\* Dati Istat al 01.01.2016

\*\*Escluso i casi di letteratura

## DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA

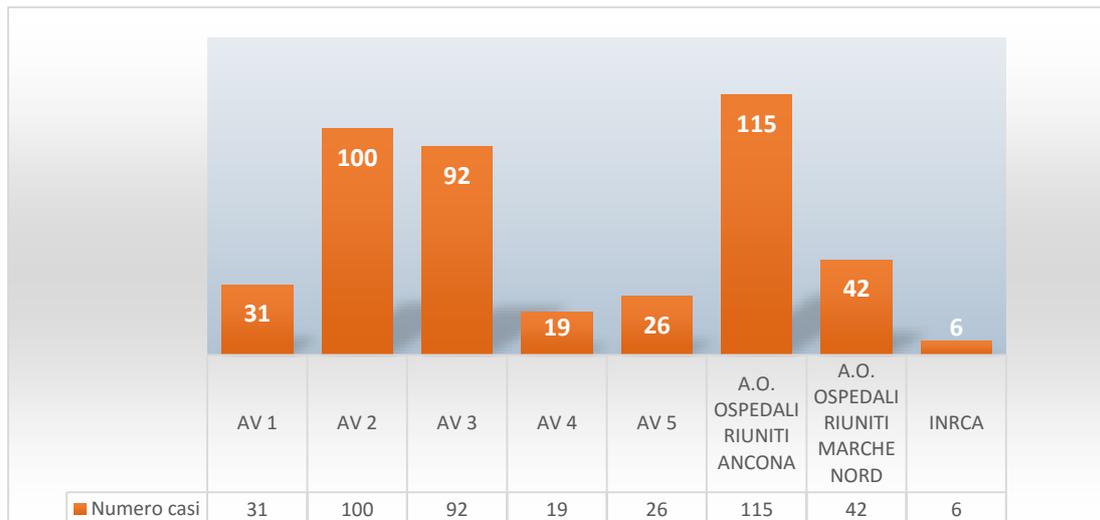
I seguenti tassi di segnalazione sono stati calcolati rapportando il numero totale di ADR pervenute al numero di abitanti della nostra Regione e per i PO rapportando il numero di ADR ai giorni di degenza ordinaria (Tabella 1).

**Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda**

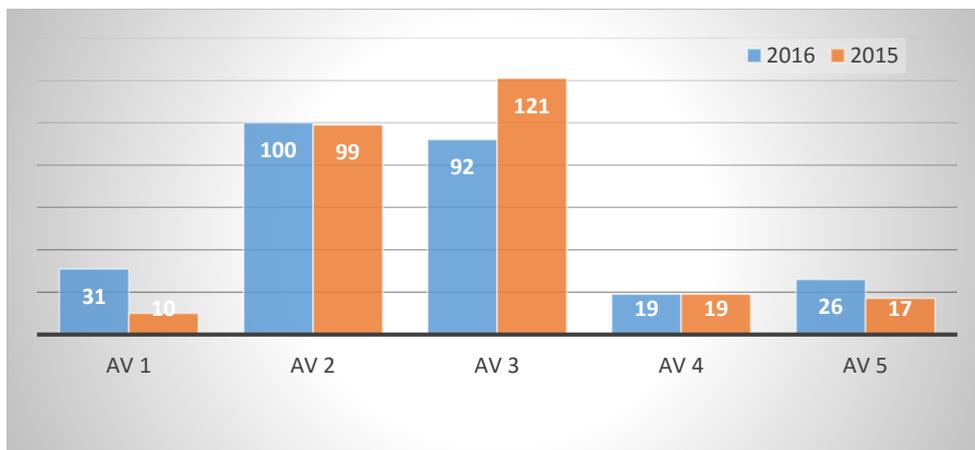
<b>ASL</b>	<b>ADR</b>	<b>Popolazione</b>	<b>ADR x 100.000 abitanti</b>	<b>Obiettivo 2017 (n. ADR)*</b>
Area Vasta 1	31	361.561	8,6	108
Area Vasta 2	100	476.192	21	142
Area Vasta 3	92	320.308	29	96
Area Vasta 4	19	175.625	10	53
Area Vasta 5	26	210.066	12	63
<b>TOTALE</b>	<b>268</b>	<b>1.543.752</b>	<b>17</b>	<b>463</b>
<b>Presidi Ospedalieri</b>	<b>ADR</b>	<b>GG Deg</b>	<b>ADR 2016 / 100.000 GG Deg</b>	<b>Obiettivo 2017 (n. ADR)*</b>
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	115	263.877	43,6	<b>1.319</b>
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	42	155.907	65,5	<b>779</b>
INRCA Ancona	6	70.272	8,53	<b>351</b>

\*calcolato per le AV in base al gold standard OMS (30 ADR/100.000 ab), per le AO in base ai dati di letteratura (500 ADR/100.000 gg degenza)

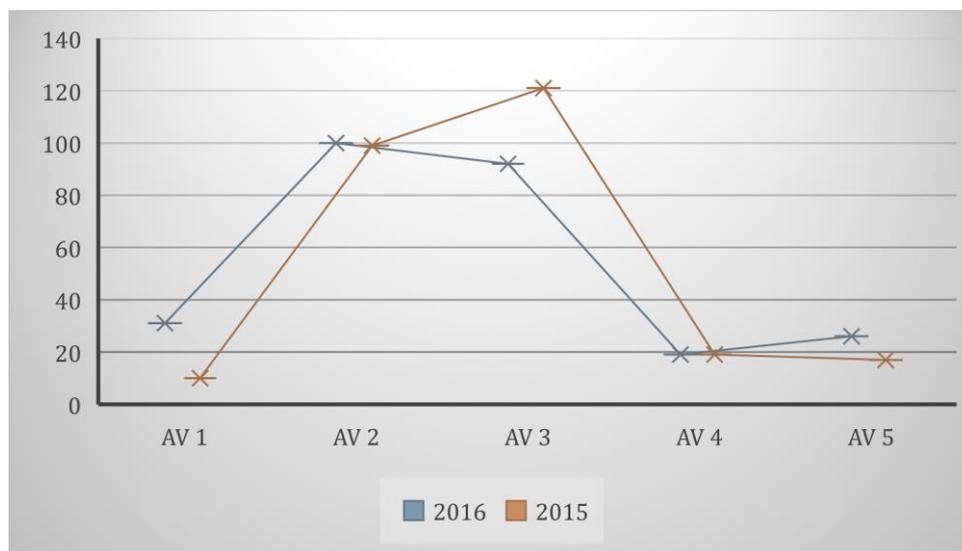
**Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera**



**Figura 5: Confronto 2015-2016 distribuzione delle segnalazioni per area vasta**

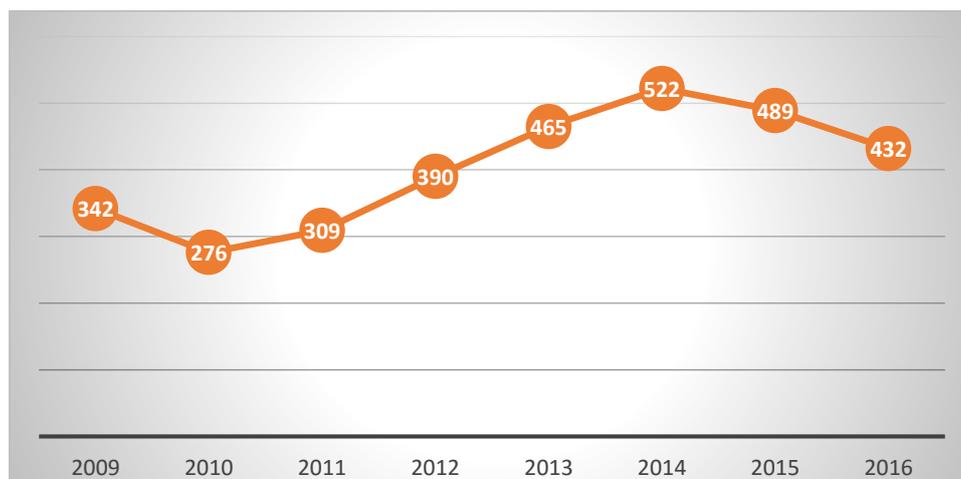


**Figura 6: Confronto 2015-2016 distribuzione delle segnalazioni per area vasta**



## ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONE SPONTANEA

Figura 7: Andamento temporale (2009-2016) delle segnalazioni



## ANALISI PER SESSO ED ETÀ

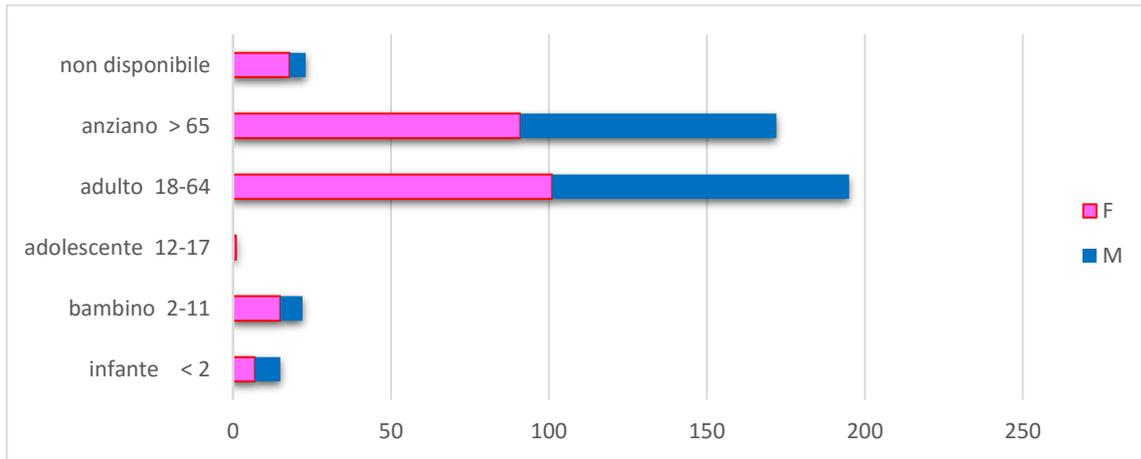
Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 2 e in Figura 8 si evince che nel corso del 2016, così come registrato negli anni precedenti, le segnalazioni hanno interessato principalmente la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni. Cospicuo è il numero di segnalazioni che interessa la popolazione anziana sopra i 65 anni di età. Relativamente alla segnalazione delle ADR in età pediatrica, il dato mostra per il 2016 un trend in flessione rispetto al 2015 (-37,5%) per la popolazione con età <2 anni, probabilmente a causa del calo nella segnalazione da vaccini. Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso, si conferma anche nel 2016 la prevalenza della segnalazione per la popolazione femminile.

Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età e sesso

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2015	2016	2015	2016
<2	24	15	5	4
2-11	16	22	3	5
12-17	8	1	2	0.2
<b>18-64</b>	<b>230</b>	<b>195</b>	<b>47</b>	<b>48</b>
<b>&gt;65</b>	<b>182</b>	<b>172</b>	<b>37</b>	<b>42</b>
<b>Totale</b>	<b>460</b>	<b>408</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
ND	29	23		

2016		
Fascia età (anni)	F	M
infante < 2	7	8
bambino 2-11	15	7
adolescente 12-17	1	
adulto 18-64	101	94
anziano > 65	91	81
non disponibile	18	5

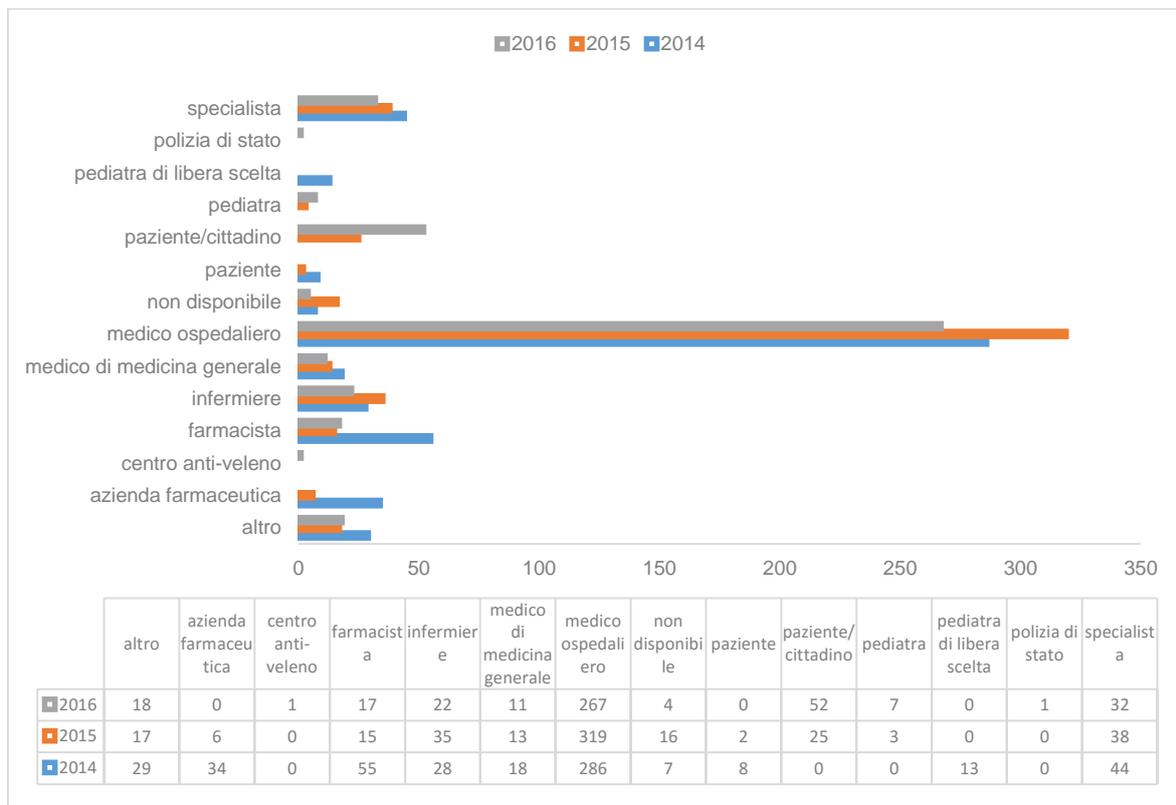
**Figura 8: Distribuzione per fascia d'età e sesso - anno 2016**



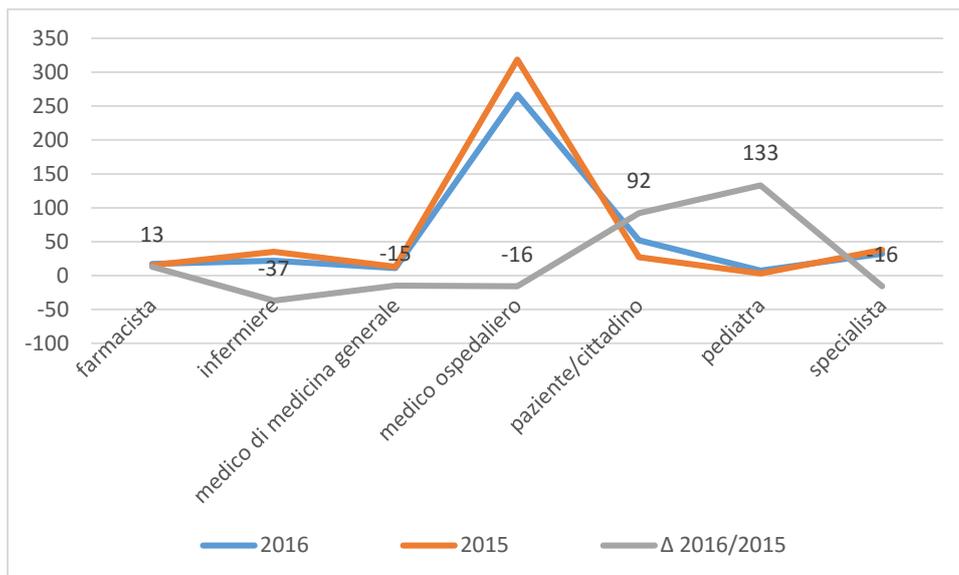
## ANALISI PER FONTE

Nel 2016, come per gli anni precedenti, il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici ospedalieri con 267 segnalazioni. Diminuiscono rispetto all'anno precedente le segnalazioni da parte di tutti gli operatori sanitari, ad eccezione di farmacisti e pediatri, confermando la necessità di ulteriori azioni di sensibilizzazione, mentre si evidenzia il maggior interesse per la farmacovigilanza da parte dei cittadini (52 segnalazioni nel 2016 con un incremento del 108%) (Figura 9, 10, 11).

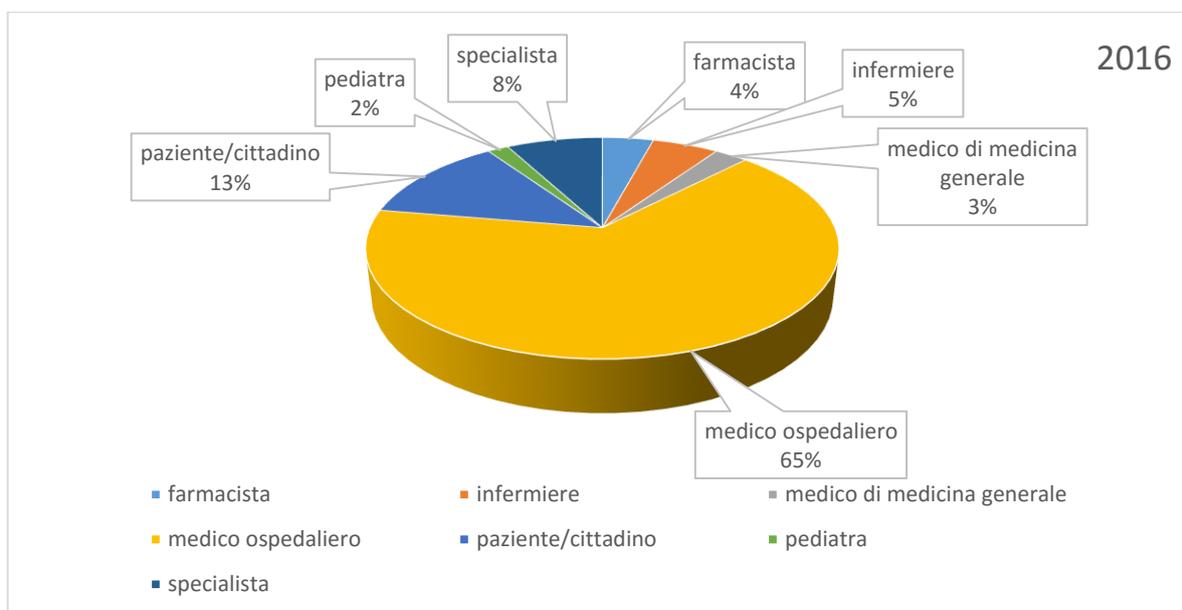
**Figura 9: Distribuzione per fonte di segnalazione**



**Figura 10: Variazione percentuale numero casi per fonte di segnalazione**



**Figura 11: Frequenza percentuale per fonte di segnalazione**



## ANALISI PER GRAVITÀ

Per sospetta reazione avversa “grave” si intende una reazione avversa che provoca il decesso del paziente, provoca o prolunga la sua ospedalizzazione, provoca invalidità grave o permanente oppure mette il paziente in pericolo di vita.

La reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze** (per facilitare questa valutazione l’EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti; lista IME Important Medically Event disponibile all’indirizzo <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>);
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;**
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:

1. disturbi congeniti, familiari e genetici
2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
3. infezioni e infestazioni

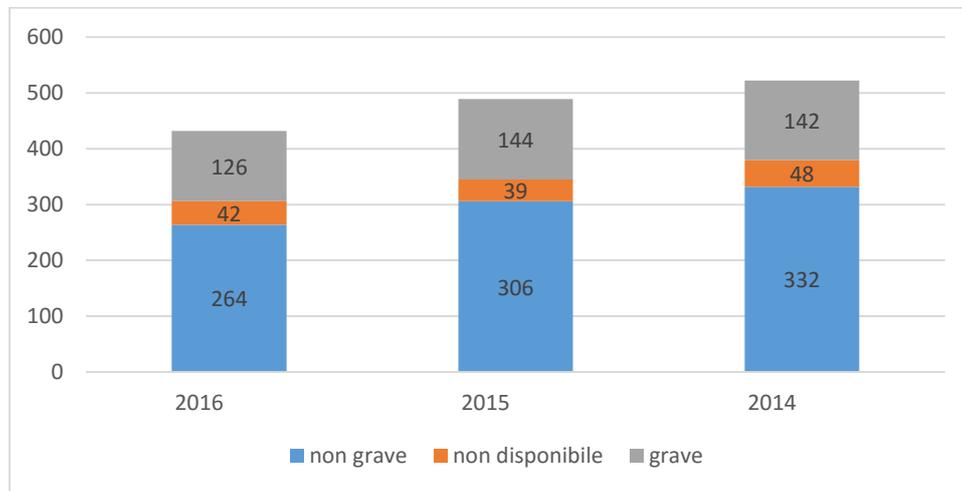
Inoltre, l'accesso al Pronto Soccorso va generalmente considerato alla pari della ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione, poiché indica di norma una reazione che ha avuto una sua rilevanza clinica.

L'accesso al Pronto Soccorso non va considerato come ospedalizzazione se sono presenti tutti i seguenti criteri:

- a. mancato ricovero o proposta di ricovero;
- b. nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS;
- c. permanenza del paziente in PS per un periodo inferiore alle 4 ore per necessità di trattamento e/o osservazione e non per tempi di attesa.

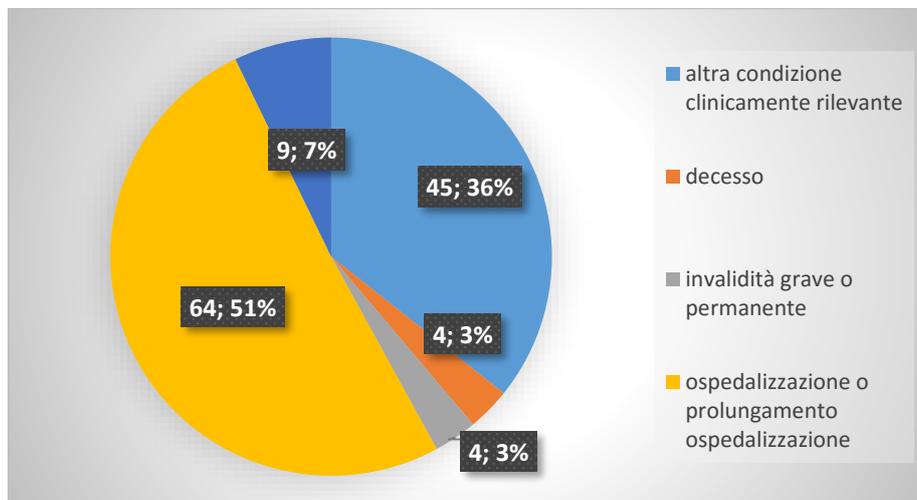
Nel 2016, rispetto all'anno precedente, si registra una riduzione in valore assoluto del numero di ADR Non Gravi. La percentuale di ADR Gravi rimane stabile al 29% come nel 2015, mentre si **osserva un incremento delle segnalazioni con gravità non definita che passano dalle 39 del 2015 a 49 del 2016 (2,7 punti percentuali in più).**

**Figura 12: Distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità nel periodo 2014-2016**

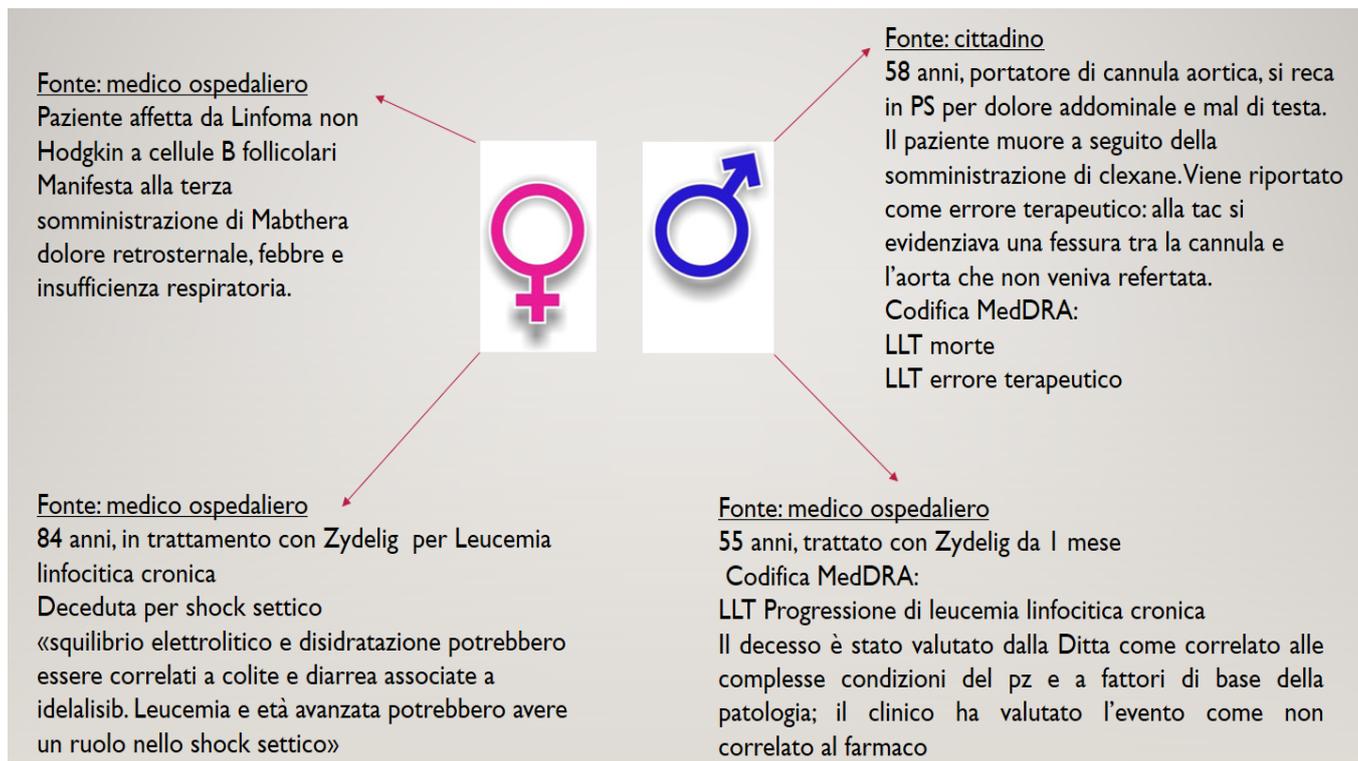


Analizzando in dettaglio i dati del 2016 si osserva che delle 432 segnalazioni registrate, il 51% delle reazioni classificate come gravi ha comportato l'ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e nel 3% dei casi la reazione ha comportato il decesso (per un totale di 4 casi sintetizzati nella fig. 14).

**Figura 13: Distribuzione per criterio di gravità**



**Figura 14: ADR ad esito letale**



I farmaci più frequente segnalati per ADR gravi nell'adulto e nell'anziano appartengono all'ATC L01X (Fig. 15). Di seguito per gli ATC più frequenti sono riportati i MedDRA PT (Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Terms) per le indicazioni terapeutiche e delle reazioni segnalate.

**Figura 15: Farmaci più segnalati per ADR gravi**

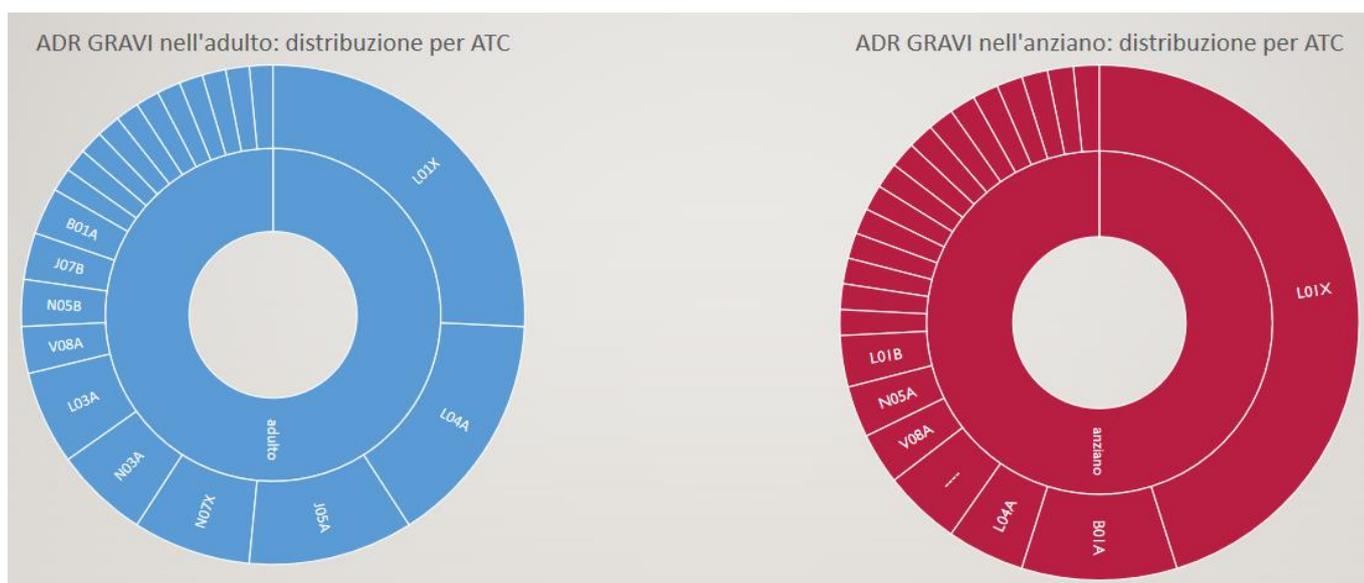


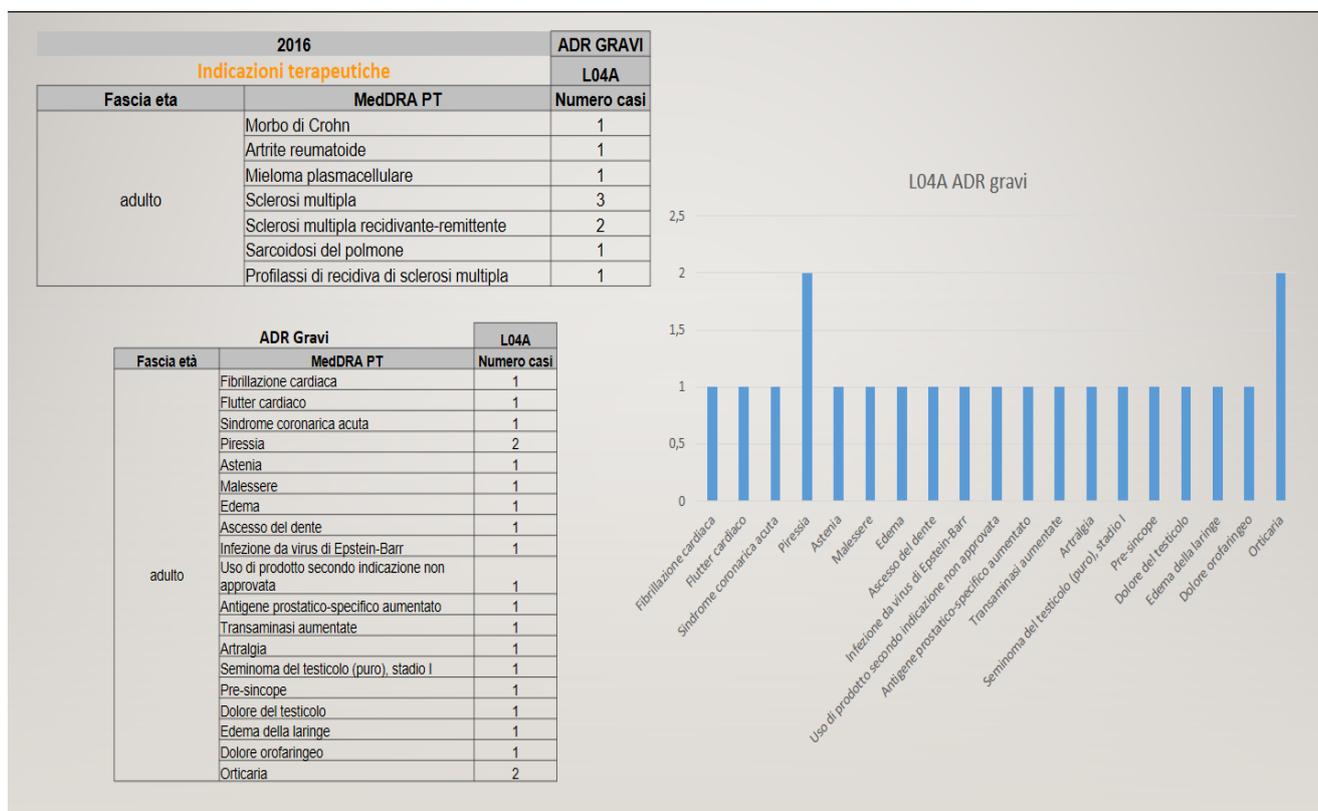
Figura 16: Indicazioni d'uso dei farmaci per ADR gravi - ATC L01X

				2016		Indicazioni terapeutiche		
				ADR GRAVI				
Fascia età	ATC3	ATC5	Farmaco radice	Numero casi		Fascia età	MedDRA PT	L01X
						Numero casi		
adulto	L01X	L01XE13	AFATINIB	1		adulto	Leucemia linfocitica cronica	1,00
		L01XX32	BORTEZOMIB	1			Leucemia mieloide cronica	4,00
		L01XC06	CETUXIMAB	1			Linfoma centrofollicolare, grado follicolare I, II, III	1,00
		L01XE38	COBIMETINIB	1			Linfoma centrofollicolare, grado follicolare I, II, III, recidivante	2,00
		L01XE06	DASATINIB	2			Cancro della tiroide	1,00
		L01XE10	EVEROLIMUS	1			Cancro del colon	1,00
		L01XX47	IDELALISIB	6			Melanoma maligno metastatico	1,00
		L01XE08	NILOTINIB	1			Mieloma plasmacellulare	1,00
		L01XC17	NIVOLUMAB	1			Adenocarcinoma del polmone, IV stadio	1,00
		L01XE24	PONATINIB	1			Cancro del polmone non a piccole cellule recidivante	1,00
L01XE05	SORAFENIB	1		non disponibile	3,00			
L01XE15	VEMURAFENIB	1		Leucemia linfocitica acuta	1,00			
anziano	L01X		AFATINIB	2		anziano	Leucemia linfocitica acuta recidivante	1,00
			BEVACIZUMAB	1			Leucemia linfocitica cronica	3,00
			BOSUTINIB	1			Leucemia mieloide cronica	3,00
			CETUXIMAB	2			Linfoma a cellule B	1,00
			DASATINIB	1			Metastasi alle ghiandole surrenali	1,00
			EVEROLIMUS	2			Cancro midollare della tiroide	1,00
			IBRUTINIB	1			Adenocarcinoma del colon	1,00
			IDELALISIB	3			Cancro del colon	1,00
			IRINOTECAN	1			Tumore renale	1,00
			NILOTINIB	1			Cancro del rene	2,00
			NIVOLUMAB	2			Carcinoma renale a cellule chiare	1,00
			PONATINIB	2			Cancro dell'ovaio	1,00
			RITUXIMAB	1			Carcinoma basocellulare	3,00
			SUNITINIB	4			Carcinoma a cellule squamose	1,00
			TRAMETINIB	1			Tumore neuroendocrino del polmone	1,00
			VANDETANIB	1			Adenocarcinoma del polmone	1,00
	VISMODEGIB	3		Adenocarcinoma del polmone, IV stadio	1,00			
					Carcinoma polmonare a cellule squamose metastatico	1,00		
					non disponibile	2,00		

Figura 17: Tipologia ADR gravi - ATC L01X

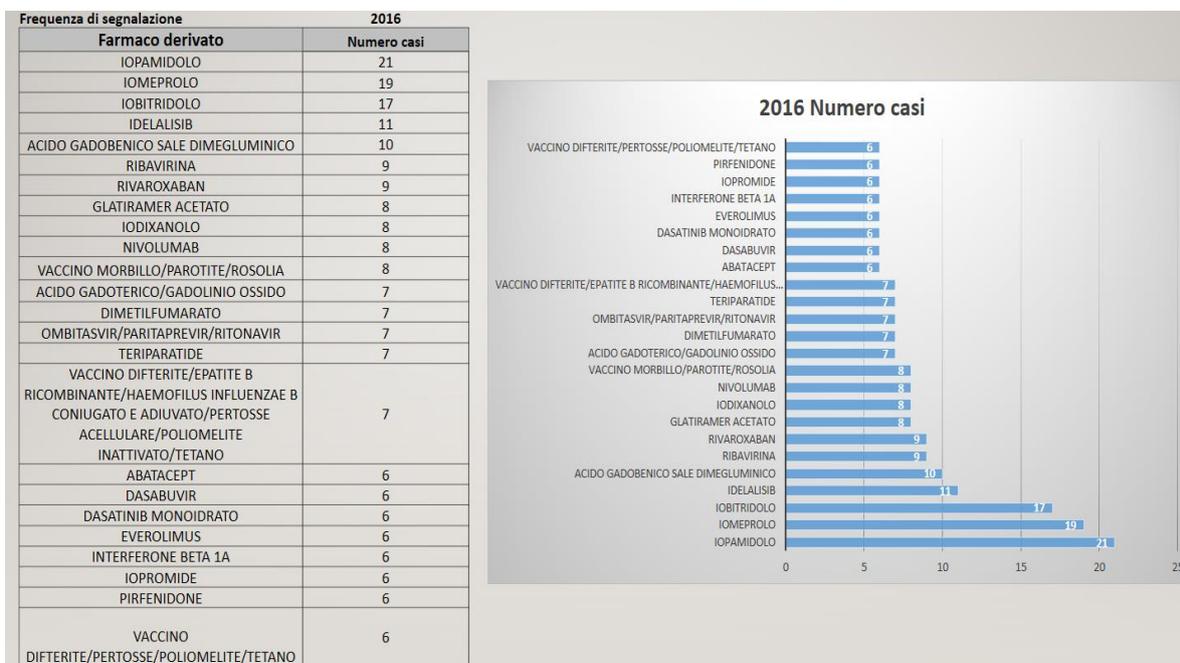
2016			2016			2016		
L01X			L01X			L01X		
Fascia età	MedDRA PT	Numero casi	Fascia età	MedDRA PT	Numero casi	Fascia età	MedDRA PT	Numero casi
adulto	Insufficienza midollare	1	anziano	Trombocitopenia	1	anziano	Transaminasi aumentate	1
	Vertigine	1		Tachiaritmia	1		Squilibrio elettrolitico	1
	Diarrea	2		Infarto miocardico acuto	1		Disidratazione	2
	Piressia	1		Ischemia miocardica	1		Appetito ridotto	1
	Astenia	1		Insufficienza cardiaca	1		Spasmi muscolari	2
	Edema periferico	1		Insufficienza cardiopolmonare	1		Postura anormale	1
	Ipertransaminasemia	1		Disfunzione del ventricolo sinistro	1		Disturbo cognitivo	1
	Transaminasi aumentate	2		Ipcinesia ventricolare	2		Disgeusia	2
	Iperglicemia	1		Colite	1		Stato confusionale	1
	Leucemia linfocitica cronica	1		Diarrea	4		Depressione	1
	Epilessie	1		Dolore addominale superiore	1		Danno renale	1
	Paralisi	1		Nausea	1		Edema polmonare	1
	Emorragia del tronco encefalico	1		Vomito	1		Malattia polmonare interstiziale	1
	Iporefflessia	1		Iperpiressia	1		Dispnea	3
	Disfunzione erettile	1		Piressia	4		Insufficienza respiratoria	1
	Versamento della pleura	1		Astenia	4		Insufficienza respiratoria acuta	1
	Malattia polmonare interstiziale	1		Malessere	2		Tosse	2
	Edema della laringe	1		Dolore toracico	1		Embolia polmonare e infarto polmonare	1
	Tosse	1		Edema periferico	1		Dermatite psoriasiforme	1
	Iperensione polmonare	1		Infiammazione della mucosa	1		Sindrome da eritrodismetria palmo-plantare	1
Reazione della cute	1	Shock settico	1	Eruzione cutanea	1			
Dermatite	1	Intervallo PQ dell'elettrocardiogramma, prolungato	1	Alopecia	1			
Eruzione cutanea	2	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato	1	Crisi ipertensiva	2			
				Ipotensione	1			

Figura 18: Indicazioni d'uso e tipologia ADR gravi - ATC L04A



## ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE

Figura 19: Principi attivi più segnalati



# Analisi della segnalazione regionale 2017

Il presente rapporto è stato condotto attraverso l'analisi dei dati contenuti all'interno della data warehousing Vigisegn, per data di inserimento nel database nazionale, nel periodo dal 01.01.2017 al 31.12.2017 (data indice: 01 gennaio 2017 - 31 dicembre 2017).

## DATI di SINTESI

Popolazione: 1.538.055*
N. schede pervenute**: <b>638</b>
Tassi di segnalazione: <b>41 ADR/100.000 abitanti</b>
Schede con reazioni gravi: 192 (30,1%)

\* Dati Istat al 01.01.2017

\*\*Escluso i casi di letteratura

## DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA

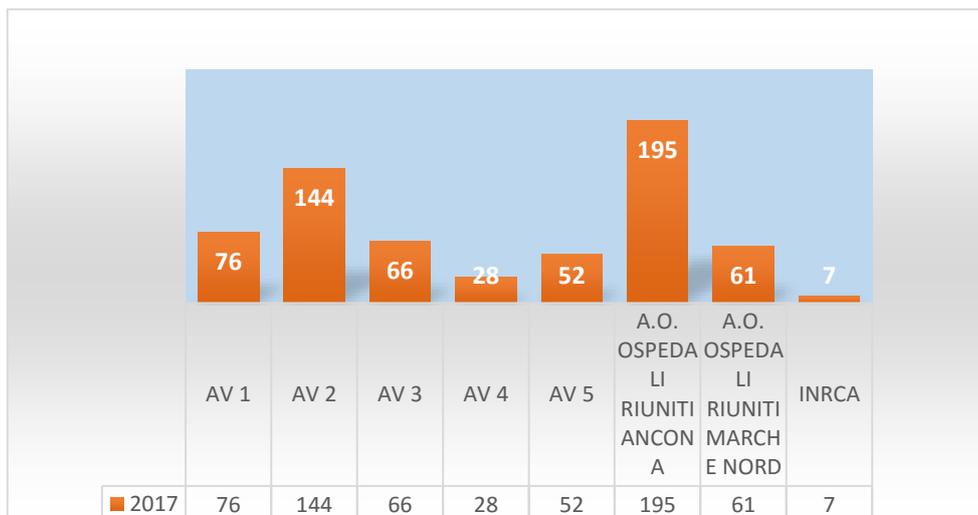
I seguenti tassi di segnalazione sono stati calcolati rapportando il numero totale di ADR pervenute al numero di abitanti della nostra Regione e per i PO rapportando il numero di ADR ai giorni di degenza ordinaria (Tabella 4).

**Tabella 3 Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera**

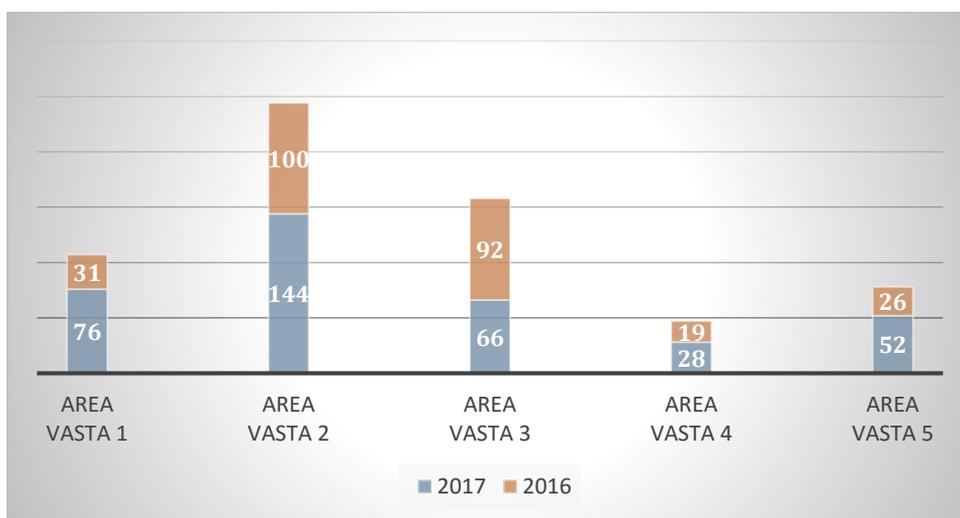
ASL	ADR 2016	ADR 2017	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti	Obiettivo (n. ADR)*
Area Vasta 1	31	76	360.711	21	108
Area Vasta 2	100	144	474.124	30	142
Area Vasta 3	92	66	318.921	21	96
Area Vasta 4	19	28	174.849	16	53
Area Vasta 5	26	52	209.450	25	63
TOTALE	268	366	1.538.055	24	463
Presidi Ospedalieri	ADR 2016	ADR 2017	GG Deg	N.ADR 2017 / 100.000 GG Deg	Obiettivo (n. ADR)*
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	115	195	273.051	71,42	1365
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	42	61	154.542	39,47	773
INRCA Ancona	6	7	67.533	10,37	338

\*calcolato per le AV in base al gold standard OMS (30 ADR/100.000 ab) per le AO in base ai dati di letteratura (500 ADR/100.000 gg degenza)

**Figura 20: Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera**

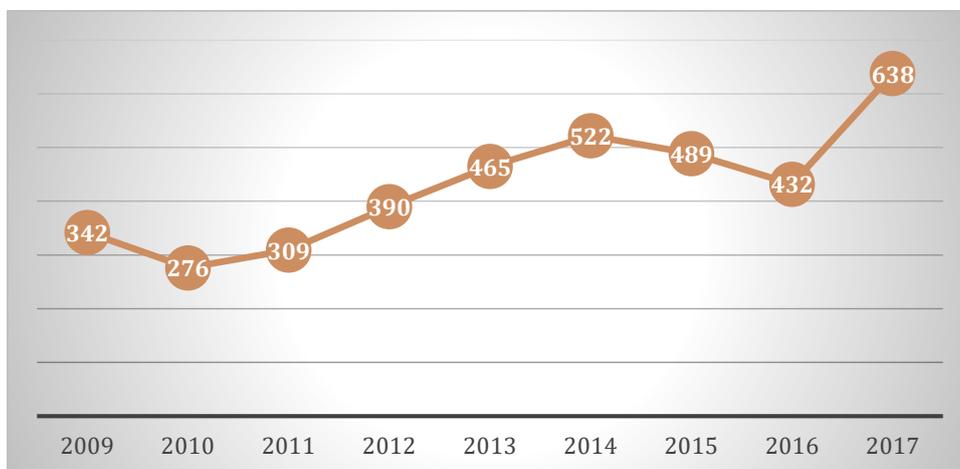


**Figura 21: Confronto 2016-2017 distribuzione delle segnalazioni per area vasta**



## ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

**Figura 22: Andamento temporale (2009-2017) delle segnalazioni**



## ANALISI PER SESSO ED ETÀ

Dall'analisi dei dati relativi all'anno 2017, riportati in Tabella 5 e in Figura 25, si conferma analogamente agli anni precedenti un maggiore frequenza di segnalazione per la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni (46%) e per la popolazione anziana (36%). In virtù dell'incremento generale del numero di ADRs pervenute nella RNF, si registra inoltre un trend crescente per tutte le classi di età, inclusi neonati, bambini ed adolescenti.

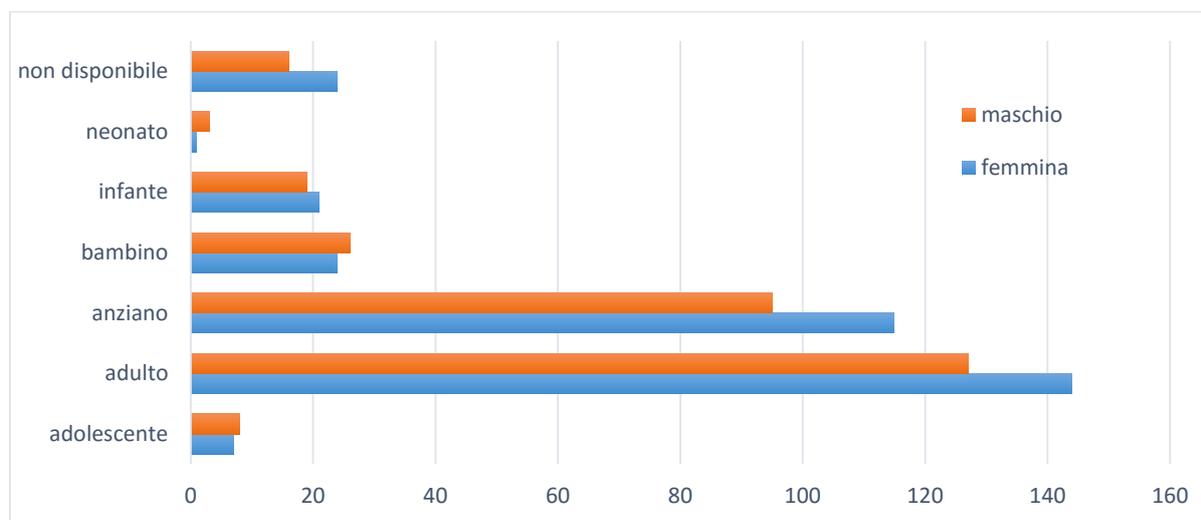
A fronte delle 336 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 294 ADRs relative alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2017 il sesso maggiormente colpito da reazioni avverse a farmaci e vaccini.

**Tabella 4: Confronto 2016-2017 distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età**

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2016	2017	2016	2017
<2	15	44	4	8
2-11	22	50	5	8
12-17	1	15	0.2	2
<b>18-64</b>	195	275	48	46
<b>&gt;65</b>	172	214	42	36
<b>Totale</b>	408	598	100%	100%
ND	23	40		

2017		
Fascia età (anni)	F	M
neonato-infante < 2	22	22
bambino 2-11	24	26
adolescente 12-17	7	8
adulto 18-64	144	127
anziano > 65	115	95
non disponibile	24	16

**Figura 23: Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età e sesso**



## ANALISI PER FONTE

Rispetto agli anni precedenti, l'aggiornamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ha imposto una semplificazione delle fonti di segnalazioni, come illustrato nella figura (fonte AIFA). Pertanto si assiste ad una classificazione per categorie professioni senza specificazioni sulla qualifica. La categoria "medico" comprende i medici ospedalieri, gli specialisti, i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS). La categoria "operatore sanitario" si riferisce a tutti gli operatori sanitari ad esclusione di medici e farmacisti. Nella categoria "altro" sono inclusi i pazienti/cittadini e tutti i professionisti non appartenenti alla sfera sanitaria con esclusione degli avvocati. Sono rimaste invariate le categorie "farmacista" e "avvocato", mentre è stata rimossa la categoria "azienda farmaceutica" in quanto con il nuovo regolamento i titolari di AIC non saranno più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADRs alle autorità nazionali competenti, ma dovranno trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di "re-routing" le inoltrerà alle autorità nazionali competenti.



## Sezione Segnalatore

**Fonte Primaria:**

Fonte

- ALTRE FIGURE PROFESSIONALI
- AVVOCATO
- CENTRO ANTI-VELENO
- FARMACISTA
- FORZE ARMATE
- INFERMIERE
- MEDICO DI MEDICINA GENERALE
- MEDICO OSPEDALIERO
- NON DEFINITO
- PAZIENTE/CITTADINO
- PEDIATRA
- POLIZIA DI STATO
- SPECIALISTA

Modifica del menù a tendina del campo "Fonte"



**Fonte Primaria:**

\*Fonte

- ALTRO OPERATORE SANITARIO
- AVVOCATO
- FARMACISTA
- MEDICO
- PAZIENTE/CITTADINO O ALTRA FIGURA PROFESSIONALE NON SANITARIA

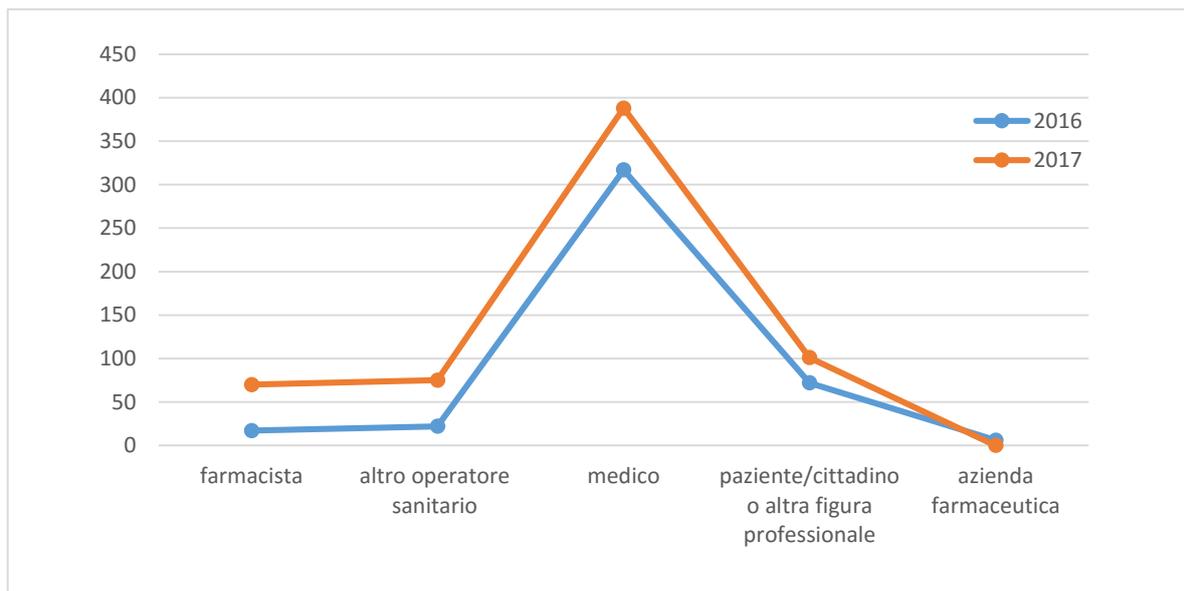


Dopo aver applicato la nuova classificazione, dal confronto tra anno 2016 e anno 2017 emerge una distribuzione di frequenza analoga per fonte di segnalazione, ma con numeri crescenti. Pertanto nel 2017 si riconferma che il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici (388 ADRs).

**Tabella 5 Confronto 2016-2017 distribuzione delle segnalazioni per fonte**

	2016	2017
farmacista	17	70
altro operatore sanitario	22	75
medico	317	388
paziente/cittadino o altra figura professionale	72	101
azienda farmaceutica	6	0

**Figura 24: Distribuzione delle segnalazioni per fonte**



## ANALISI PER GRAVITÀ

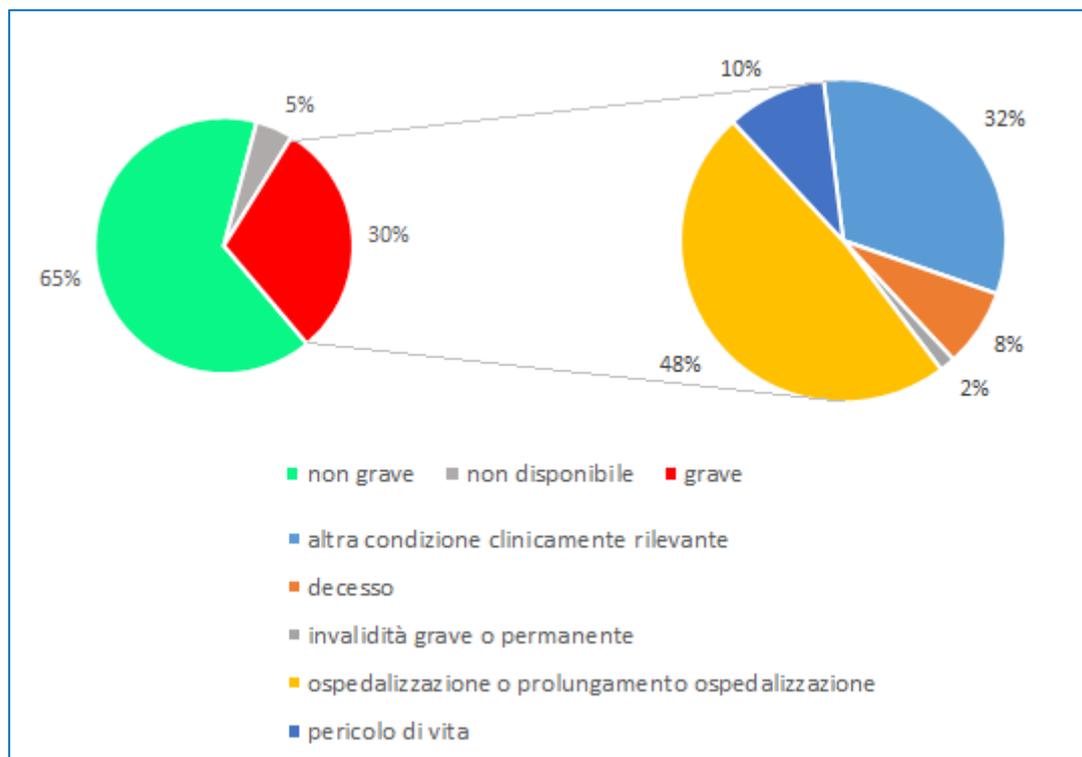
Nel 2017, rispetto all'anno precedente, si registra un aumento del 52,4% delle ADR gravi e del 57,6% delle ADR non gravi, a fronte di una riduzione del 28,6% delle segnalazioni con gravità non definita.

**Tabella 6: Confronto 2016-2017 distribuzione delle segnalazioni per gravità**

GRAVITA'	2016	2017	Δ%
non gravi	264	416	57,6
non disponibile	42	30	-28,6
altra condizione clinicamente rilevante	45	62	37,8
decesso	4	15	275,0
invalidità grave o permanente	4	3	-25,0
ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	64	93	45,3
pericolo di vita	9	19	111,1

Nel dettaglio per criterio di gravità prevalgono le reazioni avverse che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (93 ADRs) e le reazioni che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (62 ADRs). Si evidenzia un trend nettamente crescente dei decessi (15 ADRs) e delle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (19 ADRs).

Figura 25: Distribuzione delle segnalazioni per gravità



Nel 2017, dei 15 casi di reazioni avverse ad esito fatale, 8 hanno riguardato la popolazione maschile e 6 quella femminile, con un'età media di insorgenza di 72 anni. Si tratta nella maggior parte dei casi di pazienti anziani con quadri clinici critici, affetti da patologie tumorali (adenocarcinoma polmonare metastatico, sarcoma dei tessuti molli, carcinoma renale, carcinoma prostatico, mieloma multiplo). Tuttavia emerge anche un basso profilo di tollerabilità della classe farmacologica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), poiché il loro uso può aver contribuito a 4 dei casi di decesso segnalati.

Tabella 7: ADRs ad esito fatale

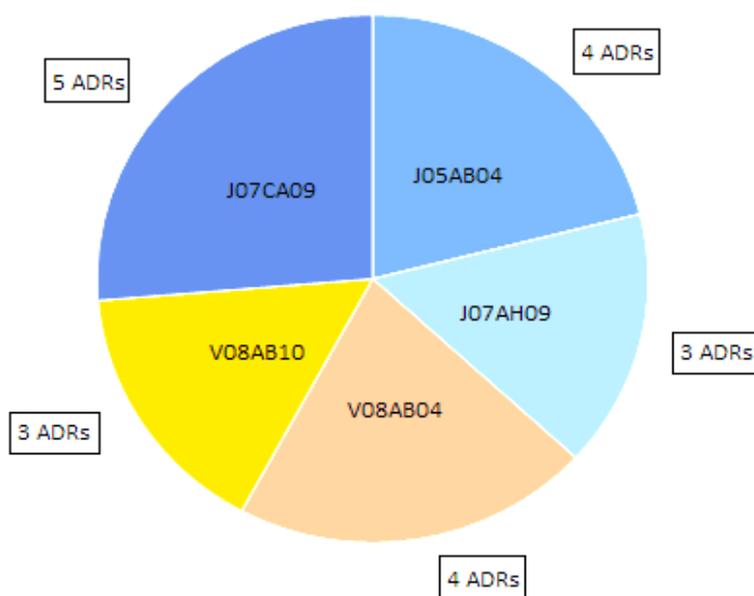
FONTE	ETA'	SESSO	ART	SM/PA	ATC	INDICAZIONE TERAPEUTICA
AREA VASTA 2 MARCHE	87 anni	F	Dolore addominale, Diarrea, Dolore irradiato, Shock settico, Vomito, Febbre	PURSENNID	A06AB06	Stipsi cronica
AREA VASTA 2 MARCHE	89 anni	M	Rettorragia	XARELTO	B01AF01	Fibrillazione atriale
AREA VASTA 2 MARCHE	81 anni	F	Dolore addominale, Insufficienza acuta del fegato, Insufficienza cardiaca acuta, Dispnea, Insufficienza renale acuta	XARELTO	B01AF01	Fibrillazione atriale
AREA VASTA 2 MARCHE	80 anni	F	Emorragia cerebrale, Tosse, Dispnea	XARELTO	B01AF01	Profilassi antitrombotica
AREA VASTA 2 MARCHE	81 anni	M	Emorragia cerebrale, Disartria, Collasso dei ventricoli cerebrali	ELIQUIS	B01AF02	Profilassi antitrombotica
AREA VASTA 1 MARCHE	72 anni	M	Necrosi epatica massiva	AGILEV	J01MA12	Infezione delle vie urinarie

A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	65 anni	F	Dolore addominale, Aumento di lanina aminotransferasi, Idronefrosi, Ipercreatinemia, Iperidrosi, Edema delle gambe	YONDELIS	L01CX01	Sarcoma alveolare dei tessuti molli, NAS
AREA VASTA 5 MARCHE	79 anni	F	Insufficienza respiratoria	OPDIVO	L01XC17	Adenocarcinoma polmonare metastatico
AREA VASTA 5 MARCHE	62 anni	M	Dispnea, Versamento pericardico	OPDIVO	L01XC17	Adenocarcinoma polmonare metastatico
AREA VASTA 5 MARCHE	62 anni	M	Dispnea, Ipossiemia	OPDIVO	L01XC17	Adenocarcinoma polmonare metastatico
AREA VASTA 2 MARCHE	57 anni	M	Emorragia cerebrale	SUTENT	L01XE04	
AREA VASTA 4 MARCHE	69 anni	M	Neutropenia febbrile, Leucopenia, Embolia polmonare, Sepsi	SUTENT	L01XE04	Carcinoma del rene a cellule chiare
AREA VASTA 3 MARCHE	68 anni	F	Emorragia cerebrale, Iperensione arteriosa, Piastrinopenia	SUTENT	L01XE04	Carcinoma renale a cellule chiare
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	79 anni	M	Perforazione GI	ZYTIGA	L02BX03	
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	54 anni	F	Shock settico, Sindrome da disfunzione multiorgano	IMNOVID	L04AX06	Mieloma multiplo

Nella tabella si evidenziano in azzurro le ADRs ad esito fatale da antitrombotici (nello specifico inibitori diretti del fattore Xa) e in giallo le ADRs ad esito fatale da farmaci antineoplastici e immunomodulatori.

I primi cinque farmaci più frequentemente segnalati per ADRs gravi sono: Ribavirina, Vaccino Meningococco B, Vaccino esavalente, Iopamidolo e Iomeprolo.

**Figura 26: ATC più segnalati per gravità**



**Tabella 8: Dettaglio MedDRA PT degli ATC più segnalati per gravità**

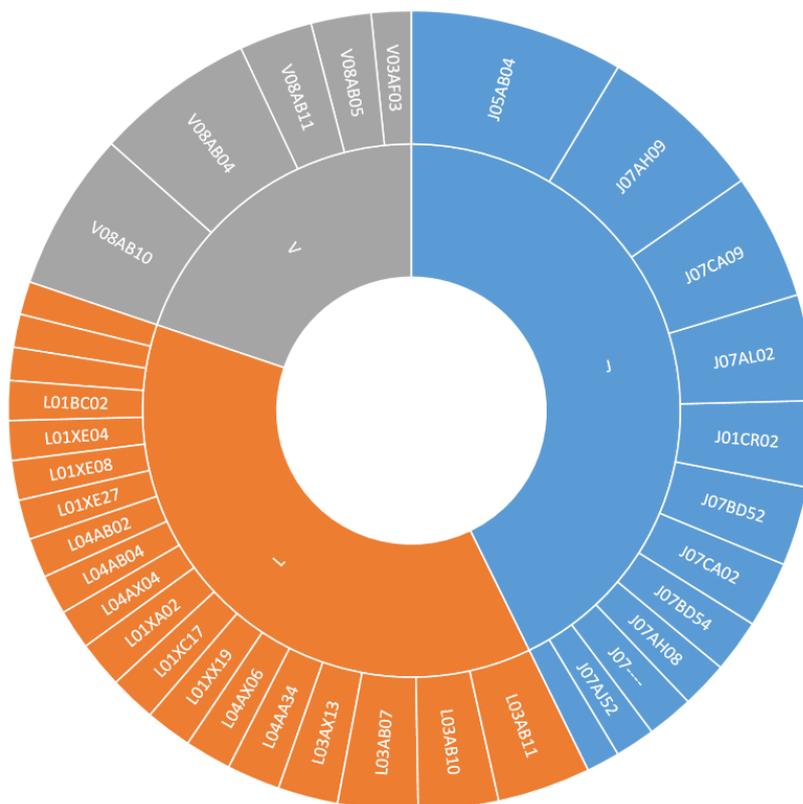
FARMACO	ATC5	MedDRA PT	Numero casi
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	J07CA09	Cianosi	1
		Piressia	3
		Incapacità di deambulazione	1
		Irritabilità post vaccinazione	1
		Tumefazione	1
		Dolore in sede di iniezione	1
		Eritema in sede di iniezione	1
		Tumefazione in sede di iniezione	1
		Gonfiore articolare in sede di vaccinazione	1
		Ascesso in sede di iniezione	2
		Sincope	1
		Ipotonia	1
		Pallore	1
		RIBAVIRINA	J05AB04
Leucopenia	1		
Neutropenia	1		
Dolore all'orecchio	1		
Xeroftalmia	1		
Diarrea	1		
Piressia	2		
Astenia	3		
Itterizia	1		
Ferita	1		
Mialgia	1		
Cefalea	1		
Sincope	1		
Disgeusia	1		
Insonnia	1		
Irritabilità	2		
Poliuria	1		
Cute secca	1		
Eruzione cutanea	1		
Prurito	1		
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	J07AH09	Ipersecrezione salivare	1
		Dolore addominale inferiore	1
		Vomito	1
		Piressia	1
		Compromissione del movimento in sede di vaccinazione	1
		Dolore agli arti	1
		Dolore al collo	1
		Dolore muscoloscheletrico	1
		Cefalea	1
		Convulsione febbrile	1
		Parestesia	1

		Ipertonia	1
		Sopore	1
IOPAMIDOLO	V08AB04	Insufficienza cardiovascolare	1
		Pressione arteriosa aumentata	1
		Capacità psicomotorie compromesse	1
		Incontinenza urinaria	2
		Insufficienza respiratoria	2
		Rantoli	1
		Disfonia	1
		Prurito generalizzato	1
		Iperidrosi	2
		Ipotensione	1
		Rossore	1
IOMEPROLO	V08AB10	Cianosi	1
		Ipersensibilità	1
		Dispnea	1
		Patologia respiratoria	1

## ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE

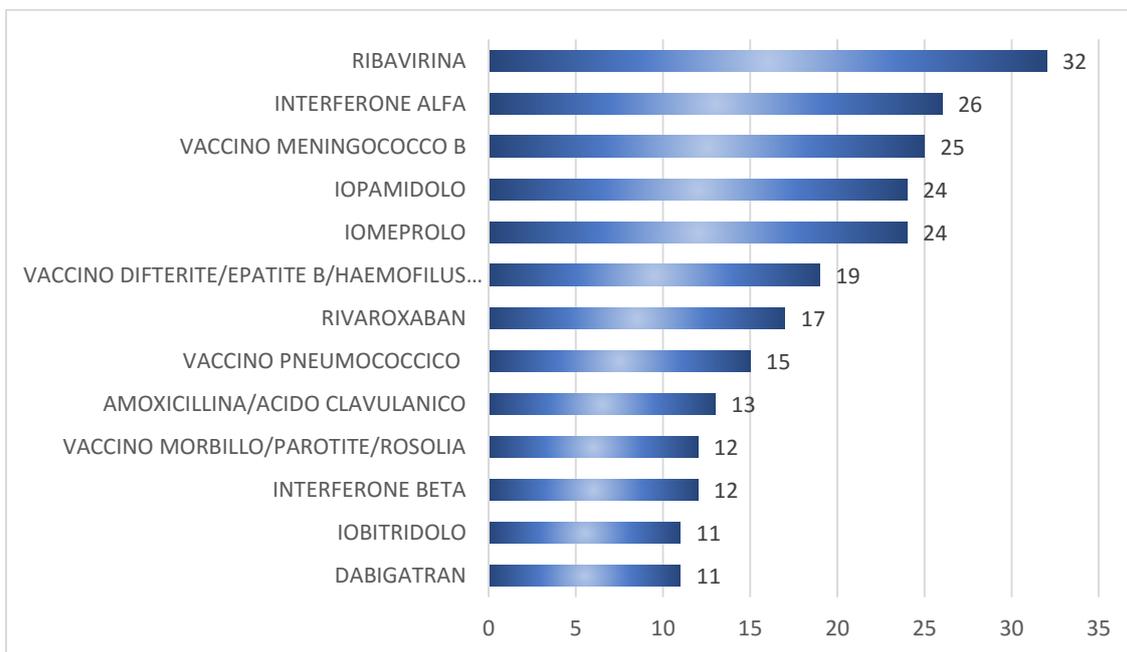
Gli ATC più frequentemente segnalati nel 2017 sono: J05 - antivirali ad azione diretta, J07 - vaccini, L03 - immunostimolanti, L04 - immunosoppressori, L01 - antineoplastici ed immunomodulatori, V08 - mezzi di contrasto.

**Figura 27: ATC più segnalati**



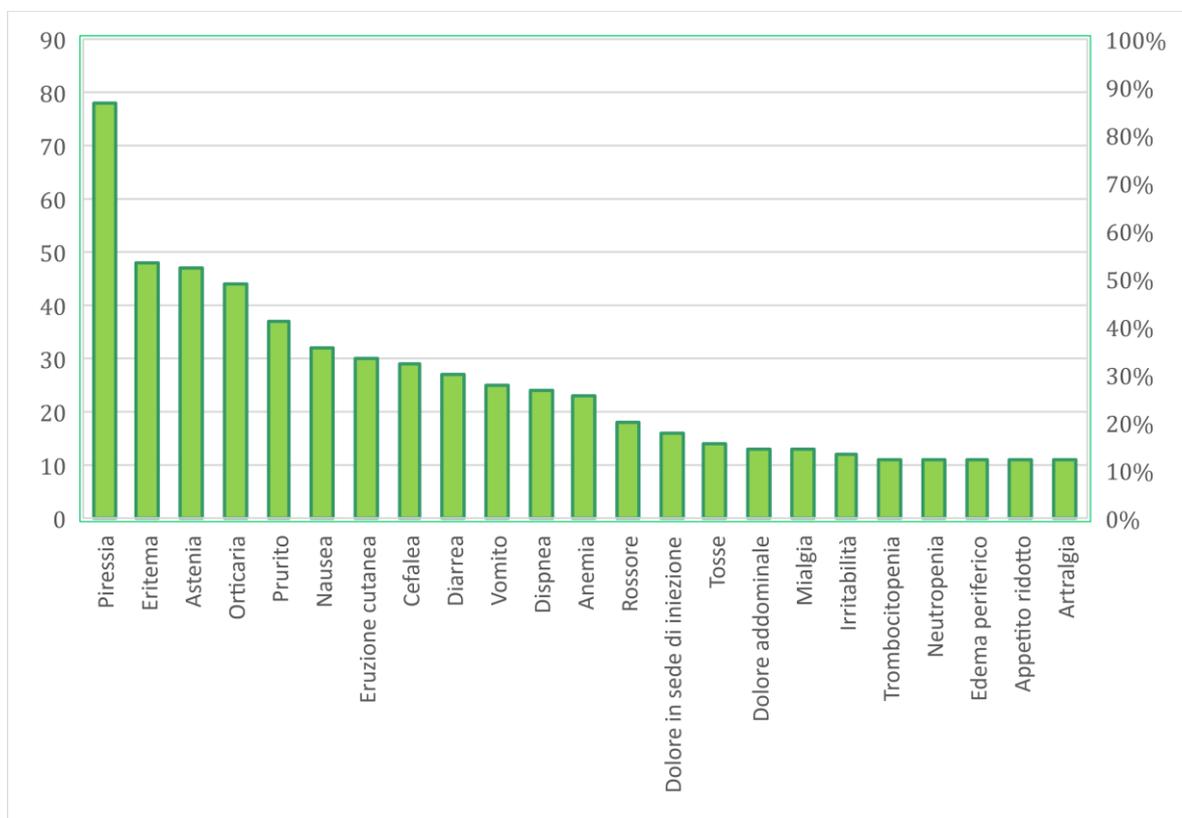
Conseguentemente i principi attivi più frequentemente segnalati nel 2017 sono: Ribavirina, Interferone Alfa, Vaccino Meningococco B, Iopamidolo, Iomeprolo.

**Figura 28: Principi attivi più segnalati**



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2017 sono sintomi clinici molto comuni come piresia, astenia, nausea e manifestazioni cutanee.

**Figura 29: MedDRA PT più segnalati**



# Causality assessment

Il processo di *causality assessment* è uno step fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, poiché consente di stabilire la forza della relazione tra l'esposizione ad uno o più farmaci e la comparsa dell'evento avverso. Tra i molteplici metodi adoperati per la valutazione del rapporto di causalità, l'uso di algoritmi decisionali è quello che raccoglie un più ampio consenso perché mediante una serie di domande step-by-step riesce nell'intento di conciliare riproducibilità del risultato e semplicità di utilizzo. In Italia i CRFV si avvalgono principalmente dell'algoritmo di Naranjo per i farmaci e dell'algoritmo dell'OMS per i vaccini, disponendo di 7 giorni di tempo dall'inserimento nella RNF per provvedere alla valutazione delle segnalazioni gravi.

## CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI

Per la valutazione del nesso di causalità dei farmaci, gli elementi fondamentali da prendere in considerazione sono i seguenti: evidenze di letteratura, relazione temporale, risposta alla sospensione (dechallenge), risposta alla risomministrazione (rechallenge), cause alternative (condizioni fisio-patologiche predisponenti, interazioni farmacologiche), risposta al placebo, concentrazioni tossiche nell'organismo, relazione dose risposta, eventi avversi precedenti, conferme oggettive dell'evento. L'algoritmo di Naranjo in base alla somma dei singoli punteggi attribuiti a ciascuno di questi elementi, assegna all'associazione farmaco-evento una categoria di probabilità (>=9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).

Per l'anno 2017 dall'analisi svolta su 175 ADR gravi (circa il 91% del totale delle schede segnalate come gravi) sono state individuate 86 relazioni possibili e 63 relazioni probabili. Sono state escluse le 26 AEFI presenti in RNFV (adverse event following immunization) in quanto oggetto di una valutazione separata. Si segnala la presenza di 57 "MedDRA Preferred Term Code" non note, ovvero non previste dalla scheda tecnica del principio attivo sospetto.

La qualità del causality assessment è frutto dello studio approfondito della patologia e della farmacologia relative al caso clinico in questione, nonché di un'attenta analisi della letteratura e della consulenza di esperti. Le criticità riscontrabili nel lavoro di imputabilità sono correlabili alla qualità dei dati riportati nella scheda di segnalazione e alla loro completezza, in particolare per quanto attiene la terapia (data di insorgenza della reazione, data inizio e data fine della somministrazione, dechallenge), le azioni intraprese, le condizioni predisponenti (storia clinica del paziente, terapie concomitanti).

Per sottolineare l'importanza di quanto detto sopra, riportiamo di seguito l'intera analisi effettuata per la valutazione del causality assessment della scheda n. 428462 della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

La scheda in questione è stata inserita il 21 Settembre 2017 in RNF (segnalazione effettuata da un medico). La reazione avversa segnalata è "Adenocarcinoma dell'endometrio" in una donna malata di sclerosi multipla di 38 anni che assumeva interferone beta 1a da 2 mesi. Il farmaco è stato sospeso, la donna è stata sottoposta a chemioterapia e radioterapia come riportato nella descrizione del caso. La data di insorgenza della reazione è il 2 Giugno 2013; una segnalazione avvenuta con 4 anni di ritardo. Il segnalatore, se avesse segnalato con tempestività, avrebbe probabilmente compilato la scheda in maniera più esaustiva con maggiori informazioni riguardanti il paziente, maggiori dettagli sulle terapie concomitanti o precedenti. La scheda tecnica del farmaco in questione (Avonex®) non riporta alcun tipo di carcinoma tra gli effetti indesiderati. La prima considerazione che sorge leggendo la scheda è che in due mesi di terapia con interferone sia difficile sviluppare un carcinoma. Ma non si esclude l'ipotesi a priori e si applica l'algoritmo di Naranjo utilizzando le informazioni a disposizione.

Applicazione 10 quesiti dell'algoritmo di Naranjo:

- +0 punti (NO) Reazione non nota in scheda tecnica
- +2 punti (SI) L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco (dopo 2 mesi dalla prima somministrazione è stato scoperto)
- +0 punti (NO) Il farmaco è stato sospeso, ma l'evento ormai scoperto non poteva migliorare senza intraprendere una terapia
- +0 punti (NON SO) Il farmaco non è stato risomministrato
- +0 punti (NON SO) Non ci sono cause o spiegazioni alternative nei dati riportati in scheda, ma proprio la scarsità di dati su terapie precedenti ad interferone e la scoperta dell'evento dopo soli due mesi di terapia fanno rispondere alla domanda in maniera non chiara
- +0 punti (NON SO)
- +1 punti (SI) L'evento avverso in sé è un elemento oggettivo (diagnosi di adenocarcinoma)
- = 3 (Possibile)

Vista la gravità della reazione segnalata si ritiene opportuno un approfondimento del caso in letteratura. Vengono presi in considerazione articoli originali, review e case report.

Di seguito si riportano i dati più interessanti ricavati da tale ricerca.

*Cancer specific risk in multiple sclerosis patients (Review)*

*Athanasios P. Kyritsis, Stergios Boussios, Nicholas Pavlidis*

Studio che analizza articoli pubblicati fino ad Aprile 2014 (articoli originali, review e case report) utilizzando combinazioni delle seguenti parole chiave: sclerosi multipla, cancro, cancro di un sito primario sconosciuto, immunomodulazione del cancro, neoplasia. La bibliografia di questi articoli è stata esaminata come fonte di letteratura più pertinente. Il risultato di questa review è che la maggior parte delle prove attualmente suggerisce che i pazienti con SM sono a rischio ridotto o almeno non aumentato complessivo per lo sviluppo del cancro. Tuttavia, alcuni studi condotti su pazienti affetti da sclerosi multipla hanno suggerito la possibilità di un aumento dei tumori della mammella, della vescica e della mandibola e una ridotta incidenza di cancro del tratto digestivo, degli organi respiratori, della prostata e delle ovaie.

*The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings*

*Magnhild Sandberg-Wollheim, Gabrielle Kornmann, Dorina Bischof, Margaretha Stam Moraga, Brian Hennessy and Enrica Alteri*

Le valutazioni del rischio di cancro tramite l'uso di dati dei trial clinici sono limitate dal campione relativamente piccolo, breve durata del follow-up e popolazione in studio ristretta. Eventi avversi riportati spontaneamente in post-marketing presentano un set di dati più ampio ottenuto dalla pratica clinica della vita reale; tuttavia, la valutazione dell'incidenza di tumore non può essere calcolata a causa di potenziale sottosegnalazione. La presente analisi mira a valutare il rischio di cancro nei pazienti con SM sottoposti a somministrazione sottocutanea di IFN beta-1a valutando sia raccolta di dati da trial clinici (12 differenti studi) e dati dalla Banca dati Merck Serono Global Drug Safety. Il numero di casi riportati (di ciascun tipo di tumore) è stato confrontato con il numero atteso nella popolazione generale. I dati sulla sicurezza provenienti sia dalla sperimentazione clinica che dalle impostazioni post-marketing suggeriscono che il trattamento con sc IFN beta-1a non aumenta il rischio di tumore nei pazienti con SM (compresi i tumori dell'utero).

*Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data*

*Gary Bloomgren, Bjørn Sperling, Kimberly Cushing, Madé Wenten*

I tassi di segnalazione di sospette reazioni avverse codificate come tumori nel database di sicurezza globale di IFN $\beta$ -1a intramuscolare sono stati confrontati con i tassi di incidenza di tumori nel database GLOBOCAN dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Inoltre, utilizzando i dati di un ampio database di sinistri statunitensi, l'incidenza di tumori nei pazienti con sclerosi multipla trattati con IFN $\beta$ -1a intramuscolare è stata confrontata con controlli di popolazione non SM, pazienti con SM senza uso intramuscolare di IFN $\beta$ -1a e pazienti con SM non trattati. Il follow-up medio è stato di circa 3 anni per tutti i gruppi. Si stima che 402.250 pazienti abbiano ricevuto IFN $\beta$ -1a per via intramuscolare durante il periodo post-marketing. I tassi di segnalazione cumulativa di neoplasia in questa popolazione erano coerenti con i tassi di incidenza di GLOBOCAN osservati nella popolazione generale. Il database delle richieste comprendeva 12.894 pazienti affetti da SM che hanno ricevuto IFN $\beta$ -1a per via intramuscolare. Nessuna differenza significativa nella prevalenza di tumore è stata osservata negli utilizzatori di IFN $\beta$ -1a intramuscolare rispetto ad altri gruppi (compresi i tumori dell'utero).

Considerando la segnalazione e visti i dati emergenti dalla letteratura non si reputa ci sia correlazione tra l'evento segnalato e l'assunzione di interferone. In ogni caso, fornire una scheda di segnalazione più dettagliata avrebbe sicuramente migliorato la qualità e l'efficienza della valutazione.

## CASUALITY ASSESSMENT DEI VACCINI

La valutazione del causality assessment per i vaccini è in generale più complicata rispetto ai farmaci: i vaccini, infatti, vengono spesso somministrati una sola volta e, quindi, le informazioni su dechallenge e rechallenge sono molte volte carenti. Per tale motivo la valutazione della relazione causale tra evento avverso segnalato ed immunizzazione deve essere condivisa tra Centro Regionale di Farmacovigilanza e Referente Regionale della Prevenzione (Linee Guida AIFA nella valutazione del causality assessment di eventi avversi dopo immunizzazione) Il causality assessment di AEFI (Adverse Event Following Immunization) prevede quattro step:

- 1) valutazione dell'eleggibilità del caso: la valutazione del nesso di causalità può essere fatta solo in presenza di informazioni minime essenziali quali l'indicazione di almeno un vaccino sospetto, di almeno un evento segnalato e di un intervallo temporale plausibile;
- 2) analisi del caso tramite checklist, ovvero domande step by step, al fine di valutare se sono state considerate tutte le possibili cause che hanno portato alla comparsa dell'evento. Gli elementi fondamentali da prendere in considerazione sono: presenza nella segnalazione di requisiti minimi per la valutazione, dati di letteratura, indicazione di diagnosi o evento avverso definito, correlazione temporale, eventuali evidenti cause alternative,

disponibilità di dati che colleghino chiaramente l'evento al vaccino, presenza di fattori confondenti, eventuale rechallenge;

3) Utilizzo dell'algoritmo OMS per arrivare alla classificazione univoca del nesso di causalità;

4) Classificazione.

Il documento dell'OMS (causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification, Marche 2013) guida la valutazione dei casi segnalati ed arriva ad una classificazione del nesso di causalità vaccino-evento in una delle seguenti categorie:

- Inclassificabile quando si rende impossibile effettuare la valutazione del caso per carenza di informazioni minime essenziali;
- Correlabile quando i dati di letteratura e le informazioni relative al caso segnalato concordano tra loro e portano a definire l'evento correlabile alla vaccinazione;
- Non correlabile quando le informazioni sul caso segnalato discordano dai dati di letteratura;
- Indeterminato quando, pur essendo presenti informazioni per la valutazione del caso, la presenza di elementi confondenti o la mancanza di studi epidemiologici chiari non consentono di giungere con totale sicurezza a definire l'evento correlabile o non correlabile alla vaccinazione.

## Conclusioni

Nel biennio 2016-2017 la Regione Marche avvalendosi della professionalità del Centro Regionale di Farmacovigilanza (istituito con DGR n. 1153/2011 e successiva DGR n. 1318/2014), è stata in grado di svolgere magistralmente le numerose funzioni che gli sono state affidate in ottemperanza alla legislazione nazionale:

1. Attività di coordinamento con il Centro Nazionale e gli altri Centri Regionali di farmacovigilanza;
2. Attività di supporto ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV);
3. Definizione di progetti di farmacovigilanza attiva regionali e multiregionali;
4. Miglioramento della qualità delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (completezza del dato e codifica delle informazioni);
5. Valutazione del nesso di causalità (causality assessment) e della notorietà delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini;
6. Analisi dei potenziali segnali derivanti dalle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini in collaborazione con l'AIFA;
7. Elaborazione di specifici report sull'attività di farmacovigilanza a livello della Regione Marche con analisi dei dati presenti nella Rete Nazionale di farmacovigilanza (analisi per struttura, per fonte, per principi attivi, per sesso ed età, gravità, ecc) e confronto rispetto a periodi precedenti;
8. Programmazione delle attività di formazione sia a livello regionale sia a livello periferico;
9. Attività in tema di farmaco-utilizzazione, farmaco-economia e uso sicuro dei farmaci, con particolare attenzione ai farmaci nuovi ed innovativi.

Per l'anno 2016 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 432 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 28 ADRs/100.000 abitanti. Gli eventi sismici che hanno interessato il territorio marchigiano hanno sicuramente avuto un impatto sul lieve calo nella frequenza di segnalazione rispetto all'anno 2015 (-11,7%). Per l'anno 2017 in virtù di una maggiore sensibilizzazione in materia di farmacovigilanza degli operatori sanitari e dei cittadini parallelamente all'adesione a progetti multiregionali quali "Vigirete", "Pillole di buona pratica" e "Pillole di educazione sanitaria", è stato registrato un aumento del 47,7% della frequenza di segnalazione regionale portando il numero di ADRs a 638, pari ad un tasso di segnalazione di 41 ADRs/100.000 abitanti, e consentendo il raggiungimento del gold standard del tasso di segnalazione fissato dall'OMS a 30 ADRs/100.000 abitanti. Si segnala il contributo a questo trend positivo anche del sistema di web reporting Vigifarmaco che, semplificando la compilazione della scheda di segnalazione con una procedura guidata, ha aumentato l'accessibilità del cittadino al sistema e allo stesso tempo velocizzato e tracciato il lavoro di codifica svolto dai RLFV. Per l'anno 2017 il CRFV ha condotto la valutazione del nesso di causalità tra esposizione al farmaco o al vaccino e comparsa dell'evento avverso per il 91% delle ADRs gravi da farmaci e per la totalità delle adverse event following immunization (AEFI) presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Tra gli indicatori di performance funzionali alla valutazione dai risultati conseguiti dal CRFV nel biennio 2016-2017, oltre alla quantità di segnalazioni di ADRs inviate alla RNF e al numero di segnalazioni classificate per causality assessment, si deve considerare anche il successo dei molteplici incontri formativi organizzati per la sensibilizzazione alla segnalazione spontanea e l'aggiornamento normativo in materia di Farmacovigilanza rivolti al personale sanitario nonché ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza, l'ultimo dei quali si è svolto in data 20 Novembre 2017.

L'analisi effettuata evidenzia l'accresciuto interesse nei confronti dell'attività di Farmacovigilanza nella Regione Marche, risultato raggiunto grazie alla sinergia tra tutte le parti di questo sistema rappresentato da Centro Regionale di Farmacovigilanza, Responsabili Locali di Farmacovigilanza, farmacisti, medici, operatori sanitari e cittadini. Pertanto, al fine di dare continuità ai programmi ed agli obiettivi sin qui perseguiti in materia di sicurezza dei medicinali e nell'ottica di un efficiente ed efficace prosecuzione degli stessi, si rende necessario investire tempo e risorse in questo settore di particolare rilevanza clinica, abbattendo la diffusa idea della Farmacovigilanza quale mero adempimento burocratico.