

Rapporto sulle attività di Farmacovigilanza in Regione Emilia-Romagna anno 2016

A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna



Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Unità di Farmacologia



Servizio Assistenza territoriale
Area farmaco e Dispositivi medici
Direzione Generale Cura della Persona, salute e
welfare

Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare, Servizio Assistenza Territoriale

Sapigni Ester

Marchi Andrea

Marzi Laura

Melis Mauro

Maria Silvia Romio

Anna Maria Potenza

Settore di Vaccinovigilanza, Servizio di Sanità Pubblica, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Pascucci Maria Grazia

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità di farmacologia

Giulia Bonaldo

Motola Domenico

Alberto Vaccheri

Responsabili aziendali di farmacovigilanza (anno 2016):

Radici Simonetta, AUSL Piacenza

Negri Giovanna, AUSL Parma

Iori Elisa, AUSL Reggio Emilia

Viani Nilla, AUSL Modena

Magnani Mirna, AUSL Bologna

Fadda Antonella, AUSL Imola

Anna Marra, AUSL e AOSP Ferrara

Palazzi Matilde, AUSL Romagna - RA

Ravaglia Gianfranco, AUSL Romagna - FO

Baraghini Manuela, AUSL Romagna - CS

Plescica Alba, AUSL Romagna - RN

Zuccheri Anna, AOSP Parma

Fares Lidia, AOSP Reggio Emilia

Mancini Mauro, AOSP Modena

Puggioli Cristina, AOSP Bologna

Luppi Massimiliano, IOR IRCCS

Silimbani Paolo, IRST IRCCS

Indice

Andamento regionale della segnalazione spontanea e indicatori di efficienza	4
Fonte della segnalazione in RER nel 2016	8
Segnalazioni per Struttura sanitaria	6
Farmaci e vaccini segnalati	16
Analisi dei segnali della banca dati nazionale (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) ed europea (Eudravigilance)	21
Conclusioni	23
Link utili	24

Indice delle figure

Figura 1.	Andamento del numero delle segnalazioni in Emilia-Romagna dal 1999 al 2016	Pag. 5
Figura 2.	Fonte della segnalazione regionale, anno 2016	Pag. 7
Figura 3.	Confronto del numero di segnalazioni 2015-2016 per Azienda Sanitaria	Pag. 8
Figura 4.	Confronto dei tassi di segnalazione per area vasta 2015-2016	Pag. 10
Figura 5. Pannello A Pannello B	Numero di segnalazioni per classe di età e genere. Tasso di segnalazione per classe di età e genere.	Pag. 12
Figura 6.	Esito delle ADR 2016	Pag. 14
Figura 7.	Nesso di causalità 2015-2016	Pag. 15
Figura 8.	Classificazione delle ADR per SOC e suddivisione in gravi e non-gravi	Pag. 18

Appendice

Tabella 1.	Segnalazioni per Regione: confronto 2014 vs. 2013	Pag. 22
Tabella 2.	Numero segnalazioni, tassi e percentuali di ADR gravi nelle AUSL/AOSP nel 2016	Pag. 23
Tabella 3.	Fonte della segnalazione: confronto 2014 vs. 2013	Pag. 24
Tabella 4.	Segnalazioni gravi e ad esito fatale	Pag. 25
Tabella 5.	Distribuzione delle segnalazioni in base al nesso di causalità	Pag. 26

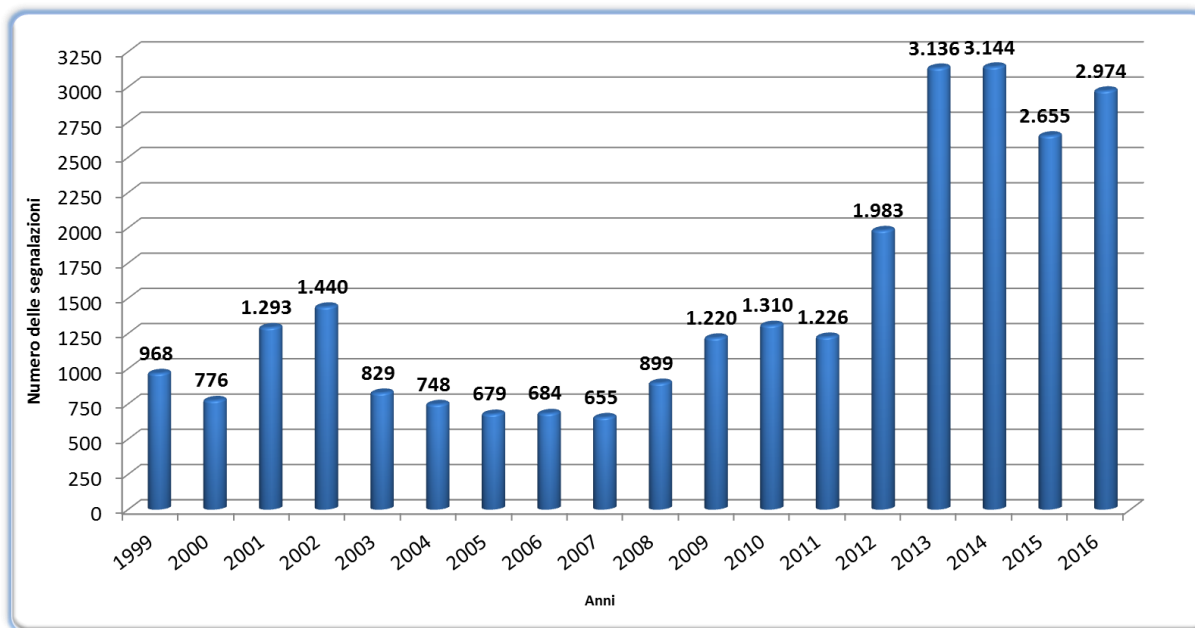
Andamento regionale della segnalazione spontanea e indicatori di efficienza

Nel corso del 2016 in Emilia-Romagna, sono state raccolte 2.974 segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci o a vaccini. L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla piattaforma Vigisegn (aggiornata al 15 giugno 2017), per data di inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di farmacovigilanza (RNF) a partire dal 1 gennaio al 31 dicembre 2016.

Rispetto all'anno precedente, il numero di segnalazioni è aumentato del 12%, dopo un calo rispetto al biennio precedente, mentre il tasso di segnalazioni gravi è rimasto pressoché invariato, risultando pari al 36% nel 2016 vs il 37% nel 2015. L'aumento del numero delle segnalazioni ha riguardato maggiormente le segnalazioni dei farmaci rispetto a quelle per vaccini. Complessivamente, nel 2016, 2.079 segnalazioni (pari al 70%) provenivano da segnalazione spontanea, mentre le restanti 895 "da studio", cioè scaturite principalmente nel corso dello sviluppo di progetti di farmacovigilanza attiva.

Nella **Figura 1** è riportato il trend temporale (a partire dal 1999) del numero di segnalazioni raccolte in Emilia-Romagna.

Figura 1: andamento del numero delle segnalazioni in Emilia-Romagna dal 1999 al 2016



Per quanto riguarda l'efficienza del sistema regionale di farmacovigilanza (che per quanto riguarda il sistema di segnalazione spontanea di ADR può intendersi come il riconoscimento di un evento avverso in un paziente in trattamento con uno o più farmaci e la relativa segnalazione nella rete di FV), al netto delle fluttuazioni intrinseche del numero assoluto di schede imputabili a numerose variabili, il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nel 2016 nella nostra regione è stato pari a 67 su 100.000 abitanti.

Rispetto alla situazione nazionale, il tasso di segnalazione in Emilia-Romagna è inferiore alla media nazionale, pari a 80 su 100.000 abitanti, ma inferiore al dato osservato nelle sole seguenti regioni: Toscana (165 segnalazioni su 100.000 ab), Veneto (111), Lombardia (93), Friuli (92) e Piemonte (73) (vedi tabella 1 in appendice).

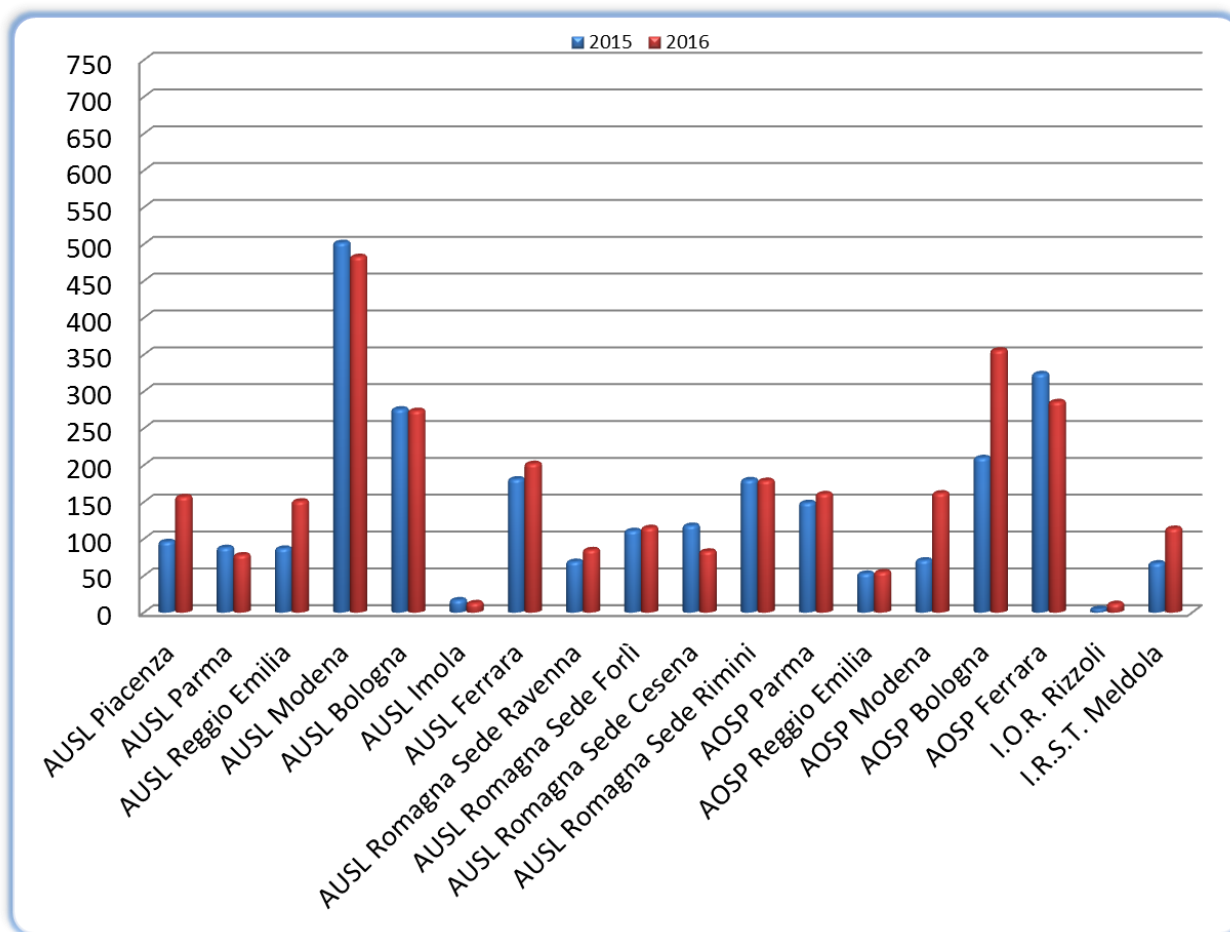
Si evidenzia tuttavia che a fronte di una diminuzione del livello di segnalazione medio nazionale delle ADR nel 2016 vs il 2015 pari al -9%, nella nostra regione nell'anno 2016 si è osservato un aumento pari al 12%.

Nella **Tabella 1** (vedi appendice) sono riportati i dati degli anni 2015 e 2016 per singola regione.

Segnalazioni per Struttura sanitaria

La **Tabella 2** (in appendice) riporta il numero di segnalazioni inserite in RNF nel 2016 per Azienda sanitaria locale/ospedaliera regionale con il corrispondente tasso e percentuale di segnalazioni gravi. In **Figura 2** si presenta la variazione del numero di segnalazioni 2015-2016 per AUSL/AOSP.

Figura 2: confronto del numero di segnalazioni 2015-2016 per Azienda Sanitaria

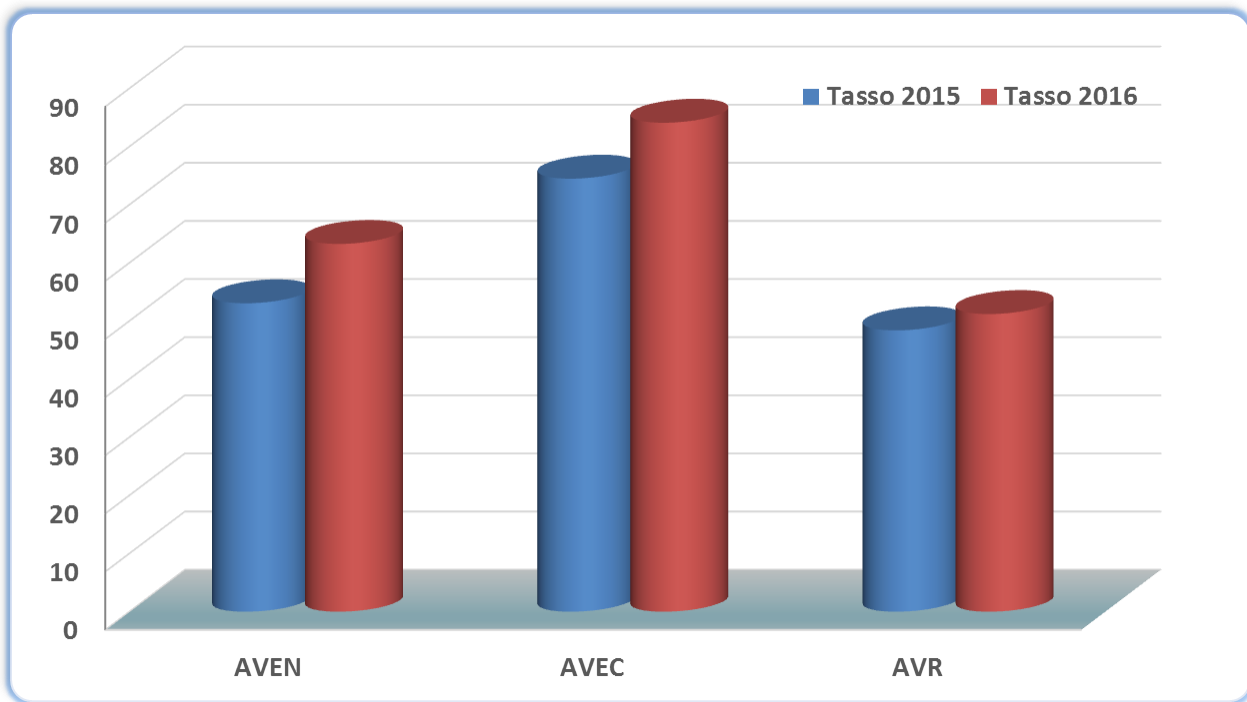


Le Aziende sanitarie con il maggior numero di segnalazioni per il 2016 sono state l'AUSL di Modena, l'AUSL della Romagna, seguita da quella di Bologna (483, 462 e 274 rispettivamente); tra le Aziende ospedaliere si annoverano quella di Bologna seguita da Ferrara e Modena ex-aequo con Parma (356, 286, 162 e 161, rispettivamente). Rispetto al 2015, le AUSL hanno mantenuto sostanzialmente costante il numero di segnalazioni, seppur con leggere flessioni, mentre alcune AOSP hanno significativamente aumentato il numero di segnalazioni rispetto al 2015 tra cui, in particolare, quella di Bologna che è passata da 210 segnalazioni nel 2015 a 356 nel 2016, di Modena da 71 a 162 nel 2016 e l'IRST di Meldola da 67 a 114 schede nel 2016.

Per quanto riguarda il tasso di segnalazione, quasi tutte le AUSL, ad eccezione di Parma, Reggio Emilia e Imola, hanno superato il valore di 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti con i maggiori contributi provenienti dall'AUSL di Modena con 69, seguita da Ferrara con 57 e da Piacenza con 55.

L'andamento del tasso di segnalazione nelle AUSL raggruppate per Area Vasta è riportato nella **Figura 3**. Si nota un complessivo miglioramento del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti, più pronunciato nelle Aree vaste Nord (AVEN) e Centro (AVEC), quest'ultima con i tassi di segnalazione più elevati.

Figura 3: confronto dei tassi di segnalazione nelle AUSL raggruppate per area vasta negli anni 2015-2016



Fonte della segnalazione in RER nel 2016

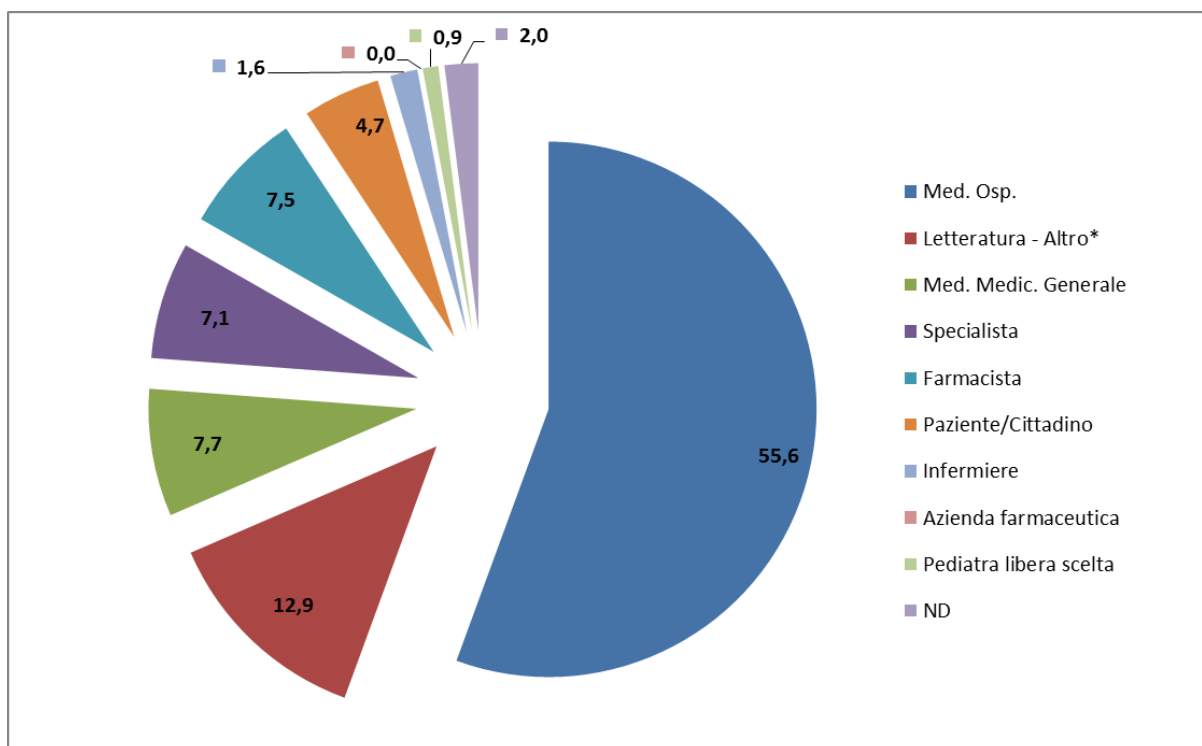
Il sistema di segnalazione spontanea consente a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse a farmaci e a vaccini al Responsabile locale della farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria di propria appartenenza, anche attraverso l'utilizzo del portale web VigiFarmaco, realizzato per agevolare la segnalazione (www.vigifarmaco.it).

Nel 2016, circa il 30% del totale delle segnalazioni spontanee sono state inviate tramite VigiFarmaco.

In continuità con le osservazioni degli anni precedenti, anche per il 2016 oltre metà delle segnalazioni è giunta dai medici ospedalieri (55,6% del totale in regione).

La **Figura 4** riporta la distribuzione percentuale delle segnalazioni in base al ruolo del segnalatore.

Figura 4: fonte della segnalazione regionale, anno 2016



Si sottolinea che l'attenzione rivolta alla sorveglianza delle reazioni avverse da parte dei medici ospedalieri, rispetto alle altre categorie di operatori sanitari, dipende anche dal fatto che i farmaci di pertinenza ospedaliera sono quelli per i quali, in generale, è rivolto un controllo più puntuale e costante (molti di essi sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e pertanto rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale" <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale>).

Inoltre, si osserva un'ulteriore flessione del contributo dei Medici di Medicina Generale, infatti solo nell'ultimo triennio (vedi la **Tabella 3**, in appendice, in cui è riportato il confronto triennale della fonte di segnalazione in Emilia-Romagna) la percentuale si è praticamente dimezzata passando dal 13,5% del 2014 al 7,7% del 2016. Stazionario, ma comunque ancora piuttosto ridotto, il contributo fornito dagli infermieri con l'1,6% rispetto all'1,3% del 2015 e al 2% del 2014, mentre è positivo il contributo dei farmacisti (tra le figure professionali più direttamente

coinvolte nei progetti di farmacovigilanza attiva), in costante aumento negli ultimi anni con il 7,5% del 2016 rispetto al 3,9 e al 2,7% del 2015 e 2014 rispettivamente. La maggior parte delle segnalazioni trasmesse da parte di quest'ultima categoria provengono da farmacisti ospedalieri, con segni di un coinvolgimento crescente anche di quelli territoriali.

Altrettanto interessante è il **contributo dei pazienti** che rispetto al 2014 e al 2015 (0,6 e 3,5%, rispettivamente) si attesta nel 2016 sul 4,7%. Tra i farmaci che maggiormente sono stati oggetto di segnalazioni da parte dei pazienti si annoverano: la teriparatide, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico e il ketoprofene.

Una recente pubblicazione nella letteratura scientifica internazionale, sul tema della segnalazione da parte dei pazienti/cittadini (*Marin Banovac et al, Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data, Drug Saf 2017 DOI 10.1007/s40264-017-0534-11*), ha evidenziato che nella rete europea di farmacovigilanza *Eudravigilance*, a seguito della nuova legislazione di farmacovigilanza che promuove la possibilità di segnalare sospette ADR anche da parte dei pazienti (in Italia era già possibile sin dal D.LG.vo n. 95 del 2003), le segnalazioni da parte di questi ultimi sono più che raddoppiate rispetto al triennio precedente e i cittadini italiani, insieme a tedeschi e francesi, sono tra coloro che contribuiscono maggiormente; anche un altro recente studio olandese (*Florence van Hunsel et al. The contribution of direct patient reported ADRs to drug safety signals in the Netherlands from 2010 to 2015, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017, DOI: 10.1002/pds.4236*) evidenzia questo apporto significativo alla segnalazione spontanea da parte dei pazienti.

Nella **Figura 5** sono riportati i dati riguardanti l'andamento della segnalazione regionale per genere e fascia d'età. In particolare, dal **Pannello A** si evince che, come atteso, la maggior parte della segnalazione spontanea si concentra su adulti

e anziani (2.530 segnalazioni su 2.974 complessivamente, pari all'85%) che sono i maggiori utilizzatori di farmaci nonché, in particolare per quest'ultimi, i pazienti con maggiori comorbilità e politerapie farmacologiche.

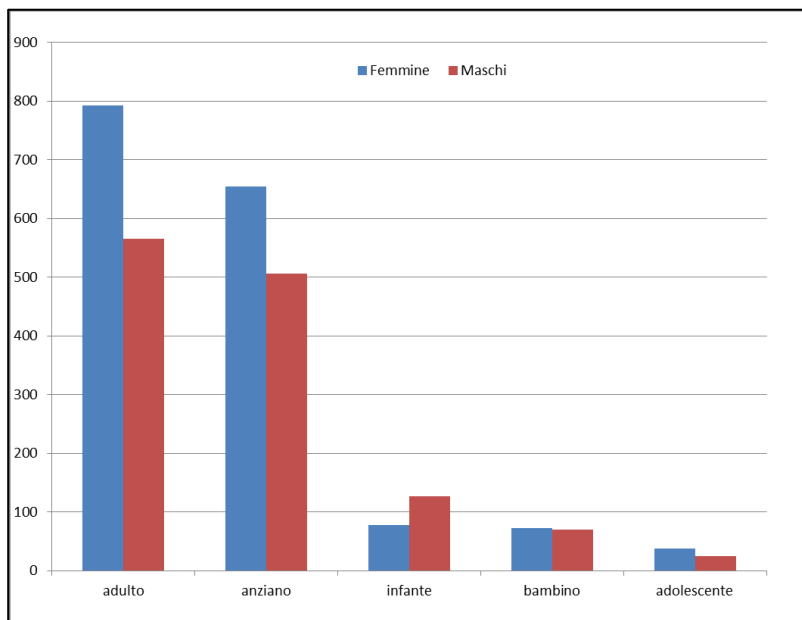
In quasi tutte le fasce d'età prevale il genere femminile, con un andamento ormai consolidato nel tempo a livello regionale e nazionale.

Nel **Pannello B**, che illustra il tasso di segnalazione ogni 100.000 abitanti per genere ed età, si evidenzia, come atteso, un elevato tasso di segnalazione in neonati ed infanti (che numericamente rappresentano però poco meno del 7% delle segnalazioni regionali per il 2016), largamente dovuto alla segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccini.

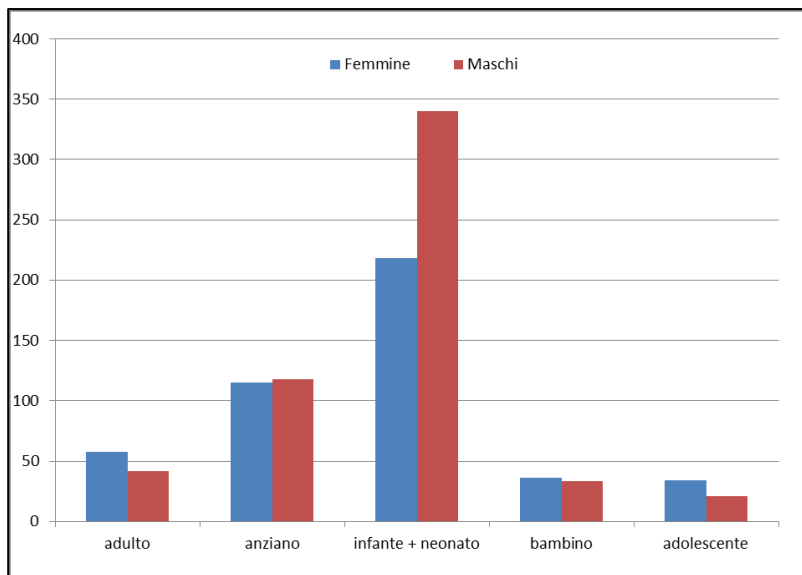
Il tasso di segnalazione è di gran lunga superiore a quello degli anni precedenti, per il quale, escludendo qualsiasi fenomeno epidemiologico di rilievo, si deve considerare la crescente attenzione e la maggior sensibilità da parte di operatori sanitari e cittadini a monitorare eventi avversi che si verificano in particolare a seguito della vaccinazione, dovuta all'elevata attenzione sociale che negli ultimi anni è stata rivolta alle vaccinazioni.

Figura 5:

Pannello A numero di segnalazioni per classe di età e genere



Pannello B Tasso di segnalazione per classe di età e genere



In **Figura 6** si riporta la suddivisione percentuale secondo l'esito dell'ADR indicato nella scheda. Quasi nella metà dei casi, l'ADR si è risolta completamente mentre nel 20% c'è stato un miglioramento. Considerevole la percentuale di schede con dato mancante, pari al 23%, per cui si ribadisce l'importanza di sensibilizzare i segnalatori a non tralasciare tale informazione.

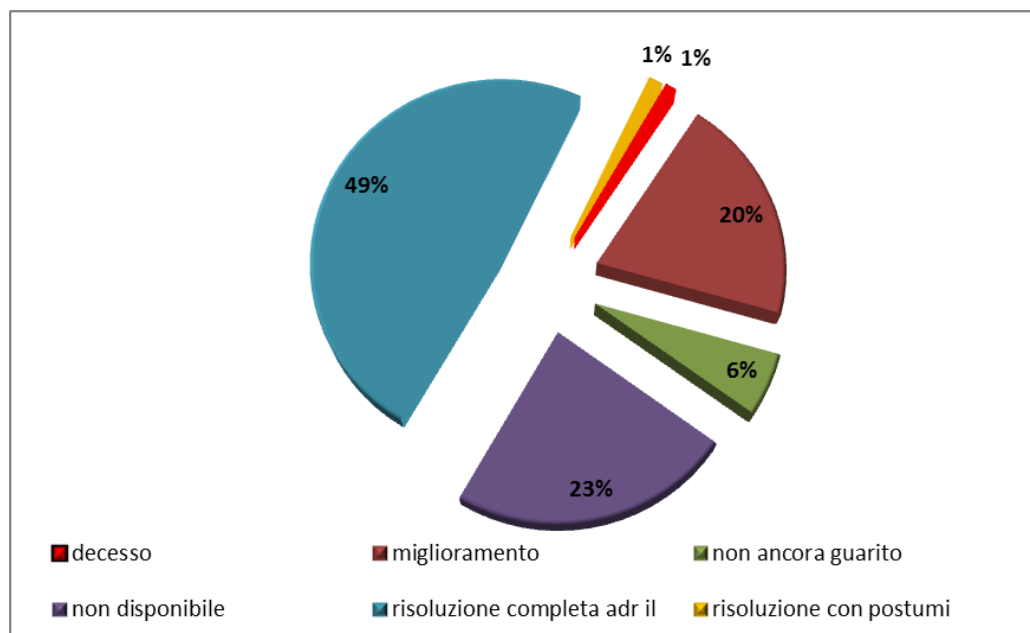
Nell'1% dei casi, pari a 19, si è verificato il decesso del paziente, a cui si aggiungono altri 10 casi in cui l'exitus è stato riportato solo successivamente, nella sezione del follow-up.

La maggior parte dei casi di decesso sono stati segnalati in modo spontaneo (22 su 29, 76%) soprattutto da medici (ospedalieri, MMG, specialisti; n.27 schede). Dieci casi hanno riguardato pazienti adulti e 19 casi anziani. Complessivamente 3 segnalazioni erano relative a vaccinazione (2 antiinfluenzale adiuvato, 1 antimeningococcico) per le quali, dall'analisi approfondita, non è emersa alcuna evidenza plausibile riguardo al ruolo causale da imputare al vaccino (tali sono state trasmesse soltanto perché correlate temporalmente alla vaccinazione).

Uno dei 3 decessi (paziente di 76 anni) è stato causato da aneurisma aortico; il secondo riguardava una paziente affetta da sclerosi multipla in fase avanzata con gravissima disabilità motoria e in ventilazione notturna; il terzo un ragazzo asplenico e affetto da anemia falciforme, deceduto per sepsi da meningococco C riconducibile a una non corretta profilassi vaccinale.

I casi di decesso in cui sono stati segnalati farmaci come sospetti, implicavano medicinali quali il warfarin e alcuni di più recente immissione in commercio come nivolumab, ibrutinib, safinamide. Mediante l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo, usato per stabilire il nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso, 3 sono i casi di decesso per cui, sulla base delle informazioni disponibili, è stato attribuito un nesso di correlazione 'probabile', mentre negli altri risulta 'possibile'.

Figura 6: esito delle ADR 2016



In merito alla percentuale di schede indicate come gravi, a livello regionale, si è raggiunto un valore pari al 36%, perfettamente in linea con il dato nazionale; a livello locale i maggiori ambiti di segnalazione di segnalazione di ADR gravi sono stati presso l'AOSP di Ferrara (59% del totale regionale) e presso AUSL di Modena 52%. Delle 1.079 segnalazioni indicate come gravi in Emilia-Romagna, in 19 casi (l'1,8% delle gravi) è stato riportato il decesso del paziente (secondo il criterio di gravità) e di questi 14 hanno riguardato pazienti anziani (>65 anni); soltanto un caso dei 19 risulta verosimilmente causato dalla reazione avversa (per maggiori dettagli si veda paragrafo successivo relativo all'esito).

La nuova Normativa (Direttiva 2010/84/EU e Regolamento 1235/2010/EU) richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata, in quanto a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione delle schede per via elettronica alla banca dati *Eudravigilance* (EV), alla quale, infatti, AIFA ha l'obbligo di trasmettere le segnalazioni di reazioni avverse GRAVI inserite in RNF entro **15 giorni** dal ricevimento e quelle NON GRAVI inserite in

RNF entro **90 giorni** dal ricevimento. (Oltre ai criteri canonici per cui una segnalazione può essere indicata come grave (ovvero quando: è fatale; ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione; ha provocato invalidità grave o permanente; ha messo in pericolo la vita del paziente; ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita) si ribadisce che, in base alla normativa europea vigente, una 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 Medical Event*). I termini presenti nella lista IME sono riportati come *Preferred Term (PT Name)* nella terminologia MedDRA (**Medical Dictionary for Regulatory Activities**) e ciò facilita sicuramente la loro individuazione essendo la stessa terminologia adottata nella RNF. Qualora il Responsabile di FV riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo "gravità" rispetto ai restanti campi della scheda, è tenuto a contattare il segnalatore per chiarire eventuali dubbi e nel caso ciò non sia possibile, il CRFV ha la facoltà di modificare la segnalazione da "non grave" a "grave" (ma non viceversa) sulla base delle informazioni riportate nel modello cartaceo o elettronico.

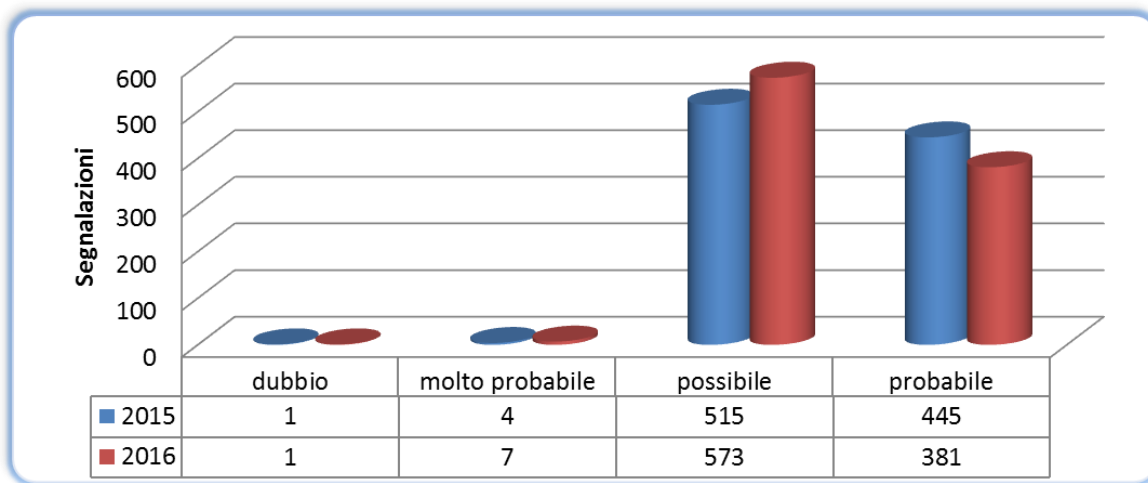
La valutazione del nesso di causalità è un passaggio fondamentale che consente di valutare la potenziale relazione tra l'assunzione di un farmaco e la comparsa di evento avverso, stimando la probabilità che il farmaco sia implicato nell'insorgenza di tale evento.

Questa valutazione può essere effettuata attraverso l'uso di diverse metodologie di cui si avvalgono le Agenzie Regolatorie di tutto il mondo: in Italia vengono impiegati l'algoritmo di Naranjo (per i farmaci) e quello promosso dall'OMS (per i vaccini).

La valutazione delle schede gravi inserite in RNF nel 2016 rivela come alla maggior parte delle segnalazioni sia stato attribuito un nesso di causalità possibile o probabile (vedi **Figura 7**), sostanzialmente in linea con i dati degli anni

precedenti. L'evidenza che solo per poche schede non sia stato possibile applicare l'algoritmo di Naranjo, indica anche un elevato livello qualitativo delle segnalazioni regionali soprattutto grazie al lavoro dei Responsabili aziendali di farmacovigilanza.

Figura 7: nesso di causalità 2015-2016



Farmaci e vaccini segnalati

Per i dati sui vaccini, si rimanda al rapporto annuale nazionale redatto dall'AIFA con la collaborazione dei CRFV <http://www.aifa.gov.it/content/aifa-pubblica-il-rapporto-vaccini-2016-0>. In sintesi, il numero di segnalazioni da vaccini pervenute in Emilia-Romagna nel 2016 è pari a 423, corrispondenti al 14 % del totale delle segnalazioni raccolte in Regione, in linea con i dati dell'anno precedente (349 segnalazioni corrispondenti al 13%).

Il tema della vaccinoprofilassi e della sicurezza dei vaccini negli ultimi anni è divenuto di cronaca ormai quotidiana, con livelli di scontro tra favorevoli e contrari che mai aveva raggiunto i livelli attuali. Molte delle affermazioni riguardanti i vaccini, soprattutto da parte dei detrattori, sono basate su suggestioni, veicolate da non esperti piuttosto che fondate su dati scientifici che hanno in parte, anche

strumentalizzato la segnalazione spontanea; inoltre molti degli eventi avversi segnalati che sono stati indicati come gravi perché dovuti all'accesso dei piccoli pazienti a pronto soccorso, sono da ascrivere più alla condivisibile preoccupazione dei genitori che a reazioni avverse gravi di per sé. L'andamento delle segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccino risulta, comunque, sostanzialmente costante negli anni in Emilia-Romagna e ribadisce l'assenza di segnali di allarme in tema di sicurezza.

I vaccini più segnalati con le relative percentuali di segnalazioni gravi sono riportati nella **Tabella 4**. Il maggior numero di segnalazioni da vaccini sono pervenute dall'AUSL di Ferrara (150 segnalazioni), seguita dall'AUSL della Romagna 94 e dall'AUSL di Modena con 54 segnalazioni.

La **Tabella 5** elenca i primi 50 principi attivi maggiormente segnalati in Regione durante il 2016. Il più segnalato è risultato essere l'acido acetilsalicilico (ASA, 153 casi di cui il 47% gravi), seguito dall'atorvastatina (127 casi, 34% di ADR gravi) e dal pantoprazolo (111, 44%).

Per quanto riguarda l'ASA, la grande maggioranza delle segnalazioni ha riguardato le formulazioni con indicazione antiaggregante piastrinica (codice ATC B01AC06), dato sovrapponibile a quello nazionale del 2015 con l'ASA al terzo posto dei farmaci più segnalati con una percentuale di ADR gravi pari al 47% (L'Uso dei Farmaci in Italia, Rapporto Nazionale 2015, http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA.pdf).

Seguono farmaci di uso consolidato e di largo consumo come metformina, warfarin, amoxicillina/acido clavulanico e altri. Tra i nuovi farmaci, il primo con un considerevole numero di segnalazioni è il nivolumab, anticorpo monoclonale con attività antitumorale che ha come target la proteina responsabile della morte cellulare programmata di tipo 1 (*Programmed Death 1*), con 64 segnalazioni di cui il 39% gravi. Tra le reazioni gravi, sono stati riportati eventi noti quali: epatite, danno renale, diminuzione di appetito, sindrome di Stevens-Johnson.

Per questo farmaco sono emersi anche alcuni casi di ADR non note quali: insufficienza cardiaca, ictus ischemico, malattia polmonare interstiziale e insufficienza respiratoria acuta. Si tratta comunque di pochi casi per i quali è prematuro parlare di un segnale di sicurezza; pertanto, si ribadisce l'importanza della segnalazione di qualsiasi ADR sospetta per i farmaci di recente immissione in commercio, al fine di determinare un'accurata definizione del loro profilo di sicurezza.

Anche la combinazione trifluridina+tipiracil ad azione citotossica, che è stata autorizzata dall'Agenzia Europea dei Medicinali a metà 2016 per il trattamento dei pazienti con carcinoma del colon-rettale metastatico, è oggetto di un numero rilevante di segnalazioni. Tale combinazione, infatti, ha ricevuto 42 segnalazioni (trifluridina) con il 67% di ADR gravi + 37 (tipiracil) con il 74% di ADR gravi.

Tra le ADR gravi, quelle maggiormente segnalate sono state: neutropenia, leucopenia e casi di sepsi, tutti presenti nella scheda tecnica della specialità medicinale.

Per quanto riguarda farmaci o classi di farmaci particolarmente segnalate negli anni precedenti, sono da ricordare le segnalazioni a carico degli anticoagulanti ad azione diretta, per i quali si riportano i dati relativi al 2016: dabigatran (29 segnalazioni, 34% gravi), rivaroxaban (30 segnalazioni, 60% di gravi), apixaban (27 segnalazioni, 56% gravi).

Le ADR più segnalate riguardano: numerosi casi di anemia, emorragie a carico di vari tessuti, disturbi epatici di vario grado (più per rivaroxaban e dabigatran), 23 casi di ipercloridria per dabigatran ecc.

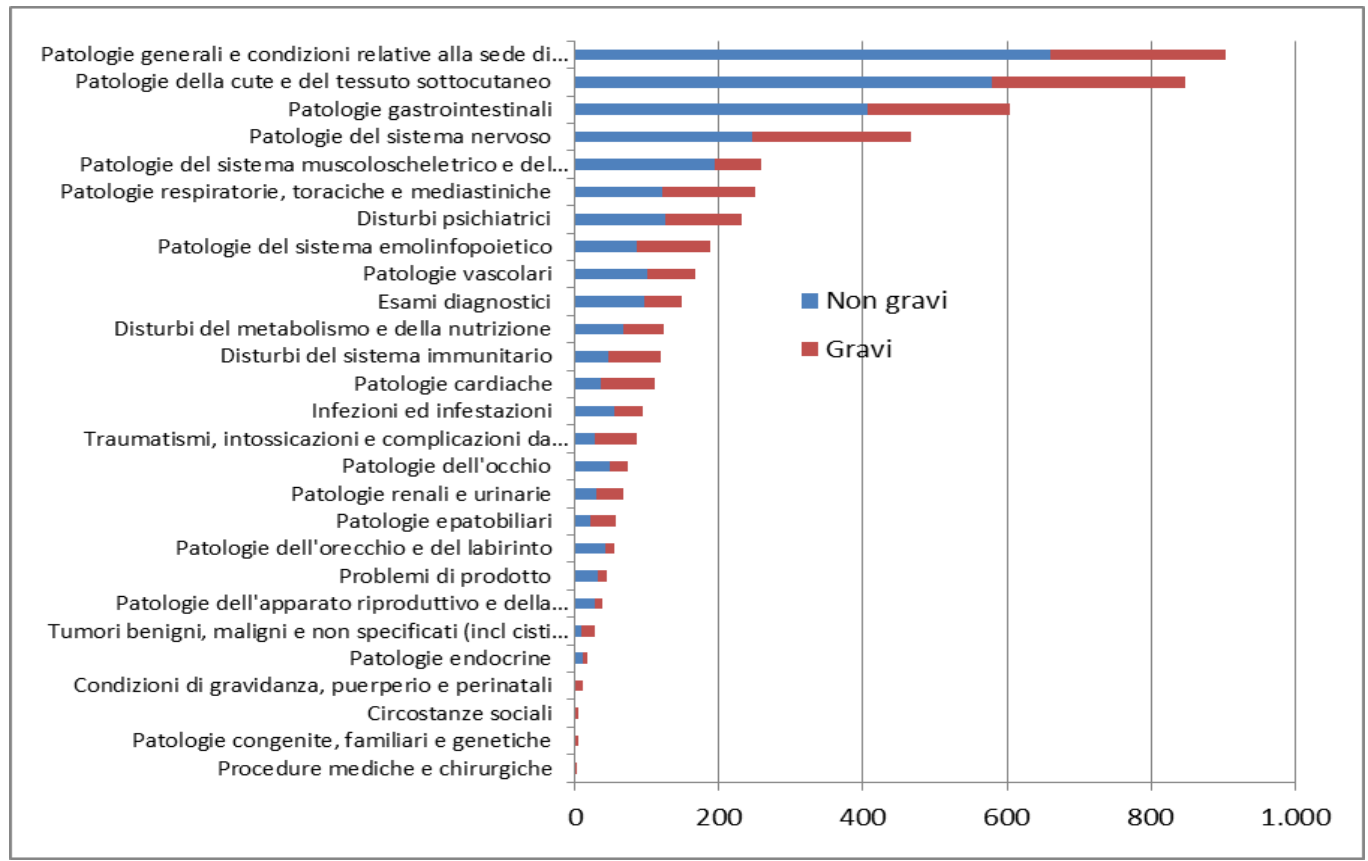
Infine, per quanto concerne gli antivirali per il trattamento dell'epatite cronica C ad azione diretta, il numero di segnalazioni per sofosbuvir passa da 29 segnalazioni nel 2015 a 22 nel 2016 con il 68% di ADR gravi mentre il dasabuvir riceve 18 segnalazioni con il 56% di gravi (erano 19 nel 2015 con il 79% di ADR gravi).

Tenuto conto dell'ampia diffusione di queste nuove terapie e considerate ad oggi

ben tollerate, il numero di segnalazioni appare comunque modesto.

La **Figura 8** riporta la suddivisione delle ADR gravi e non gravi maggiormente riportate in base alla classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) del MedDRA. Le reazioni avverse più frequenti, come atteso, sono le "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (di cui il 27% di casi relativi a segnalazioni gravi) e quelle a carico di cute e tessuto sottocutaneo (32% di casi gravi). A seguire, i SOC delle "patologie gastrointestinali" (33% di casi gravi) e delle "patologie del sistema nervoso" (47% di casi gravi).

Figura 8: classificazione delle ADR per SOC e suddivisione in gravi e non-gravi



Analisi dei segnali della banca dati nazionale (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) ed europea (Eudravigilance)

Nel corso del 2016, come di consueto il CRFV-RER ha partecipato ai periodici incontri del GdL sulla Farmacovigilanza presso l'AIFA dedicati alla presentazione dei dati nazionali e, soprattutto, all'analisi dei segnali di sicurezza.

Si ricorda che per **segnale in farmacovigilanza** si intende: *un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica.*

Il CRFV dell'Emilia Romagna, ha presentato i risultati dell'analisi riguardante i farmaci di propria competenza a livello nazionale (Gruppo ATC C) e ulteriori indagini che hanno coinvolto anche principi attivi appartenenti ad altre classi ATC. Per quanto riguarda i segnali EMA, nel corso del 2016 è stata effettuata l'analisi mensile dei farmaci di competenza del Centro (nicardipina, digossina, ramipril + idroclorotiazide, manidipina, delapril).

Recentemente, le modalità di analisi dei dati europei sono cambiate sia in termini di tempistica (attualmente i monitoraggi possono essere mensili, trimestrali o semestrali) sia nel numero di principi attivi di competenza.

Attualmente, i principi attivi in monitoraggio da parte del CRFV-RER, in aggiunta a quelli già assegnati, sono: moexipril-idroclorotiazide, trimetazidina, delapril-indapamide, canrenone, fenoldopam, acidi grassi omega-3, ibopamina, ubidecarenone, potassio canreonato, idrocortisone acetato-pramocaina, fluocinolone acetone-ketocaina, oxprenololo-clortalidone e fosfocreatina.

Per quanto concerne l'attività di monitoraggio dei vaccini, il CRFV ha partecipato agli incontri specifici in AIFA ed è responsabile del monitoraggio delle reazioni avverse a vaccini antimeningococcici.

In seguito a queste attività di stretta collaborazione con AIFA, si riporta che non

sono state rinvenute nuove criticità relative all'impiego di farmaci e vaccini nella popolazione a seguito dell'analisi dei dati delle reazioni avverse segnalate in Italia.

Conclusioni

L'attività di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna è ormai consolidata ed efficiente, infatti dal 2013 i tassi di segnalazione e le percentuali di ADR gravi sono costantemente al di sopra dei *gold standard* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), misura che viene associata a un sistema di farmacovigilanza efficiente e in grado di identificare tempestivamente i segnali di allarme conseguenti all'uso dei farmaci.

L'Emilia-Romagna continua a essere una delle regioni che contribuiscono maggiormente al sistema nazionale di farmacovigilanza e i dati del primo semestre del 2017 (oggetto del prossimo rapporto) sono molto incoraggianti circa l'attenzione rivolta a questa tematica che si rivolge sempre più (anche attraverso opportuni progetti di farmacovigilanza attiva) ai professionisti operanti sul territorio, oltre che agli operatori sanitari operanti in strutture ospedaliere, incrementando ulteriormente la segnalazione regionale.

Riguardo la fonte della segnalazione, si conferma l'importante contributo dei medici ospedalieri e il crescente contributo dei farmacisti, mentre risulta ancora poco rilevante la segnalazione da parte dei medici di medicina generale e degli infermieri. Da sottolineare è anche l'attiva partecipazione di cittadini/pazienti, in costante aumento negli ultimi anni. Non è da escludere, che la maggiore consapevolezza dei cittadini verso la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci, sia influenzata anche dalla continua trattazione del tema vaccini e vaccinoprofilassi sui media generalisti. In ogni caso, il contributo dei cittadini/pazienti è essenziale e si ricorda che è previsto dalle normative europee.

Il CRFV dell'Emilia-Romagna partecipa alle attività di monitoraggio dei segnali nazionali ed europei e invita tutti gli operatori sanitari a consultare i corrispondenti siti web <http://www.aifa.gov.it/content/implementazione-delle-raccomandazioni-del-prac-sui-segnali-di-farmacovigilanza>.

Si ribadisce infine che ogni segnalazione di reazione avversa inserita nella rete sostiene l'obiettivo di migliorare la sicurezza dei farmaci nell'interesse primario

della salute dei cittadini.

Link utili

ER Salute – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/@@search?Subject%3Alist=Farmacovigilanza>

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco - La Farmacovigilanza

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

FOCUS Farmacovigilanza: www.farmacovigilanza.eu

<http://www.sefap.it/>

EMA - The European Medicines Agency - Pharmacovigilance

FDA - FDA Safety COMMUNICATIONS 2017:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer:

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin:

www.australianprescriber.com

MHRA Drug safety update: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

MedEffect Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), Svezia: www.who-umc.org

Tabella 1: Numero segnalazioni regionali e nazionali 2015 e 2016 con percentuali di ADR gravi e tassi di segnalazione 2016

Regione	Segnalazioni 2015	% gravi 2015	Segnalazioni 2016	% gravi 2016	Δ % Segnalazioni 2016-2015	Segnalazioni x 100.000 abitanti (2016)
Lombardia	12.230	48	9.276	43	-24	93
Veneto	8.703	17	5.477	24	-37	111
Toscana	6.124	38	6.183	40	1	165
Campania	5.127	23	4.887	30	-5	84
Piemonte	3.513	32	3.235	37	-8	73
Emilia Romagna	2.655	37	2.974	36	12	67
Sicilia	2.559	33	3.058	25	19	60
Lazio	1.954	29	1.884	30	-4	32
Calabria	871	13	620	16	-29	31
Puglia	849	32	887	34	4	22
Friuli Venezia G	821	36	1.125	36	37	92
Liguria	641	25	779	18	22	50
Marche	489	29	432	29	-12	28
Sardegna	442	38	523	42	18	32
P.A. Bolzano	231	23	217	29	-6	42
Abruzzo	220	37	314	39	43	24
Basilicata	187	11	138	14	-26	24
Umbria	166	48	266	45	60	30
P.A. Trento	134	30	162	20	21	30
Molise	96	11	109	17	14	35
Valle d'Aosta	26	15	43	33	65	34
Non indicata	5.438	56	5.834	47	7	/
Totale	53.476	35	48.423	36	-9	80

Tabella 2: Numero segnalazioni, tassi e percentuali di ADR gravi nelle AUSL/AOSP nel 2016

Azienda	Segnalazioni	Segnalazioni x 1.000 ricoveri	Segnalazioni x 100.000 abitanti	Casi gravi (%)	Decessi (criterio di gravità)	Decessi (criterio gravità + casi di follow-up)
AUSL Piacenza	157	/	55	39 (22)	1	1
AUSL Parma	78	/	17	15 (19)	0	0
AUSL Reggio Emilia	151	/	28	27 (18)	2	2
AUSL Modena	483	/	69	250 (52)	1	3
AUSL Bologna	274	/	31	61 (22)	1	1
AUSL Imola	13	/	10	5 (38)	0	0
AUSL Ferrara	202	/	57	39 (19)	0	0
AUSL della Romagna	462	/	41	170 (37)	3	4
AOSP Parma	161	4	/	65 (40)	5	10
AOSP Reggio Emilia	55	1	/	16 (29)	0	0
AOSP Modena	162	5	/	33 (20)	2	3
AOSP Bologna	356	6	/	133 (37)	3	3
AOSP Ferrara	286	9	/	169 (59)	0	1
I.O.R. Rizzoli	12	1	/	4 (33)	0	0
I.R.S.T. Meldola	114	27	/	45 (39)	1	1
CRFV	8	/	/	/	0	0
Totale/media	2.974	5	67	1071 (36)	19	29

Tabella 3: Confronto triennio 2014-2016 fonte della segnalazione in Emilia-Romagna

Segnalatore	Segnalazioni 2014	%	Segnalazioni 2015	%	Segnalazioni 2016	%
Medico Ospedaliero.	1836	58,4	1540	58,0	1653	55,6
Letteratura - Altro*	277	8,8	302	11,4	384	12,9
MMG	425	13,5	265	10,0	229	7,7
Specialista	317	10,1	263	9,9	210	7,1
Farmacista	84	2,7	103	3,9	222	7,5
Paziente/Cittadino	19	0,6	92	3,5	139	4,7
Infermiere	63	2,0	34	1,3	49	1,6
Azienda farmaceutica	94	3,0	29	1,1	0	0,0
Pediatra libera scelta	21	0,7	23	0,9	28	0,9
ND	8	0,3	4	0,2	60	2,0
TOTALE	3144	100	2655	100	2974	100

Tabella 4: Numero segnalazioni e percentuali di ADR gravi per i vaccini

Denominazione vaccino	N casi	%gravi
Vaccino difterite/epatite b /haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano	86	31
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	86	31
Vaccino morbillo/parotite/rosolia	62	29
Vaccino meningococco b, multicomponente	56	4
Vaccino difterite/pertosse/poliomelite/tetano	53	8
Vaccino influenza inattivato	32	34
Vaccino meningococcico gruppo a, c, w135, y coniugato	32	13
Vaccino meningococcico gruppo a, c, w135, y, coniugato con tossoide tetanico	29	34
Vaccino pneumococcico	26	4
Vaccino influenza adiuvato con mf59c.1	25	20
Vaccino difterite adsorbito/tetano adsorbito	22	14
Vaccino difterite adsorbito/pertosse adsorbito/tetano adsorbito	19	16
Vaccino varicella vivo	11	0
Vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18)	9	11
Vaccino tetanico adsorbito	9	11
Vaccino influenza virione split inattivato	6	0
Vaccino influenza virus frammentato	6	50
Vaccino meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	5	60
Vaccino tifoideo vivo uso orale	5	20
Vaccino epatite b da dna ricombinante	4	0
Vaccino febbre gialla vivo	4	50
Vaccino haemophilus influenzae b coniugato con tossoide tetanico	4	0
Vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella	3	0
Vaccino rotavirus	3	33
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato adsorbito	2	0
Vaccino difterite/pertosse/tetano	1	0
Vaccino encefalite giapponese	1	0
Vaccino epatite a	1	0
Vaccino epatite a inattivato/epatite b da dna ricombinante	1	0
Vaccino meningococcico polisaccaridico	1	100
Vaccino poliomieltico inattivato	1	100
Vaccino rabbico uso umano da colture cellulari	1	0

Tabella 5: Numero segnalazioni e percentuali di ADR gravi per i farmaci maggiormente segnalati

Principio attivo	Nr segnalazioni	% gravi	Principio attivo	Nr segnalazioni	% gravi
Acido acetilsalicilico	153	47	Exemestane	42	21
Atorvastatina	127	34	Iomeprolo	42	38
Pantoprazolo	111	44	Trifluridina	42	67
Furosemide	108	62	Ketoprofene	40	48
Bisoprololo	108	69	Amoxicillina	38	39
Levotiroxina	107	39	Quetiapina	38	58
Ramipril	102	56	Metilprednisolone	37	59
Metformina	99	45	Tipiracil	37	76
Ribavirina	92	24	Infliximab	35	29
Warfarin	90	64	Valsartan	34	47
Allopurinolo	84	55	Letrozolo	33	24
Colecalciferolo	78	23	Enoxaparina sodica	33	58
Lansoprazolo	73	56	Desametasone	33	64
Amoxicillina triidrato/clavulanato	72	63	Doxazosina	31	48
Clopidogrel	71	37	Ibuprofene	31	48
Insulina	70	34	Canrenone	31	61
Nivolumab	64	39	Ritonavir	30	7
Interferone alfa	62	2	Anastrozolo	30	13
Simvastatina	61	41	Interferone beta	30	13
Amlodipina	54	54	Rizatriptan	30	47
Paracetamolo	50	54	Rivaroxaban	30	60
Prednisone	49	63	Sertralina	30	67
Teriparatide	47	6	Idelalisib	29	28
Metoprololo	43	47	Esomeprazolo	29	31
			Dabigatran	29	34