

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

Rapporto sulle Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse da Farmaci nella Regione Sicilia

1 Gennaio – 31 Dicembre 2020

Elaborazione a cura di:

Paola Cutroneo, Edoardo Spina

Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata in Farmacovigilanza della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G.Martino” di Messina.

tel. 090-2213878; e-mail: farmacovigilanza@unime.it

con il contributo di:

Alessandro Oteri, Claudia Minore, Pasquale Cananzi

Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica, Assessorato regionale della Salute. e-mail: farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it

Filippo Drago, Lucia Gozzo, Laura Longo, Daniela C. Vitale

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati – Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco” – Catania, email: farmacovigilanza@policlinico.unict.it

Ilaria Morreale

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in pazienti neoplastici - AOU Policlinico “P. Giaccone”, Palermo: ù

email: farmacovigilanza@policlinico.pa.it

La segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci in Sicilia

Riportiamo qui di seguito una sintesi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da letteratura) provenienti dalla Regione Sicilia per l'anno 2020. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2021, estratti dal database ISTAT.

SINTESI DEI DATI SICILIANI

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2020, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2019	2020
Sicilia	3.149	2.535
Italia	64.888	41.570
% Sicilia su totale nazionale	4,9%	6,1%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	63,0	52,4

Nel 2020 in Sicilia (**Tabella 1**):

- sono state registrate **2.535** segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **52,4 per 100.000 abitanti** (popolazione residente: 4.840.876 ab);
- il decremento del numero di segnalazioni nel 2020 rispetto al 2019 è pari al 19,5%;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie, oltre che direttamente dalle aziende farmaceutiche tramite Eudravigilance;
- le segnalazioni siciliane contribuiscono del 6,1% al totale nazionale;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi (n = 565) è stata pari al **22,3%**.

CONFRONTO CON I DATI NAZIONALI

Anno 2020

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite sono state in totale **41.570**, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **70,1 per 100.000 abitanti**;
- la percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi (n = 16.340) è stata pari al **39,3%**.

Tassi di segnalazione regionali

Per rendere omogeneo il confronto, il numero di segnalazioni va rapportato al numero di abitanti di ciascuna regione. In **Tabella 2** vengono indicati i tassi di segnalazione regionali e nazionale ogni 100.000 abitanti negli ultimi due anni.

Tabella 2. Tassi di segnalazione per 100.000 abitanti regionali negli anni 2019-2020

Regione	2019	2020	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2019	2020 (Pop Totale*)
Abruzzo	295	188	22,5	14,6 (1.285.256)
Basilicata	245	137	43,5	25,0 (547.579)
Calabria	986	611	50,6	32,5 (1.877.728)
Campania	12.333	4.073	212,6	71,7 (5.679.759)
E. Romagna	3.667	2.848	82,2	64,1 (4.445.549)
FVG	1.775	1.228	146,1	102,4 (1.198.753)
Lazio	1.139	1.251	19,4	21,9 (5.720.796)
Liguria	332	240	21,4	15,9(1.509.805)
Lombardia	14.497	8.740	144,1	87,7(9.966.992)
Marche	641	421	42,0	28,0(1.501.406)
Molise	115	123	37,6	41,4(296.547)
P.A. Bolzano	171	89	32,2	16,7 (533.715)
P.A. Trento	256	155	47,3	28,4 (544.745)
Piemonte	2.861	1.137	65,7	25,9(4.393.838)
Puglia	1.258	2.505	31,2	63,8(3.926.931)
Sardegna	531	281	32,4	17,6(1.598.225)
Sicilia	3.149	2.535	63,0	52,4 (4.840.876)
Toscana	6.158	5.042	165,1	137,4(3.668.333)
Umbria	302	403	34,2	46,6(865.013)
V. D'Aosta	169	27	134,5	21,8(123.895)
Veneto	5.337	3.619	108,8	74,5(4.852.453)
Non indicato	3.641	5.917	n.v.	n.v.
Totale Italia	64.888	41.570	107,5	70,1 (59.257.566)

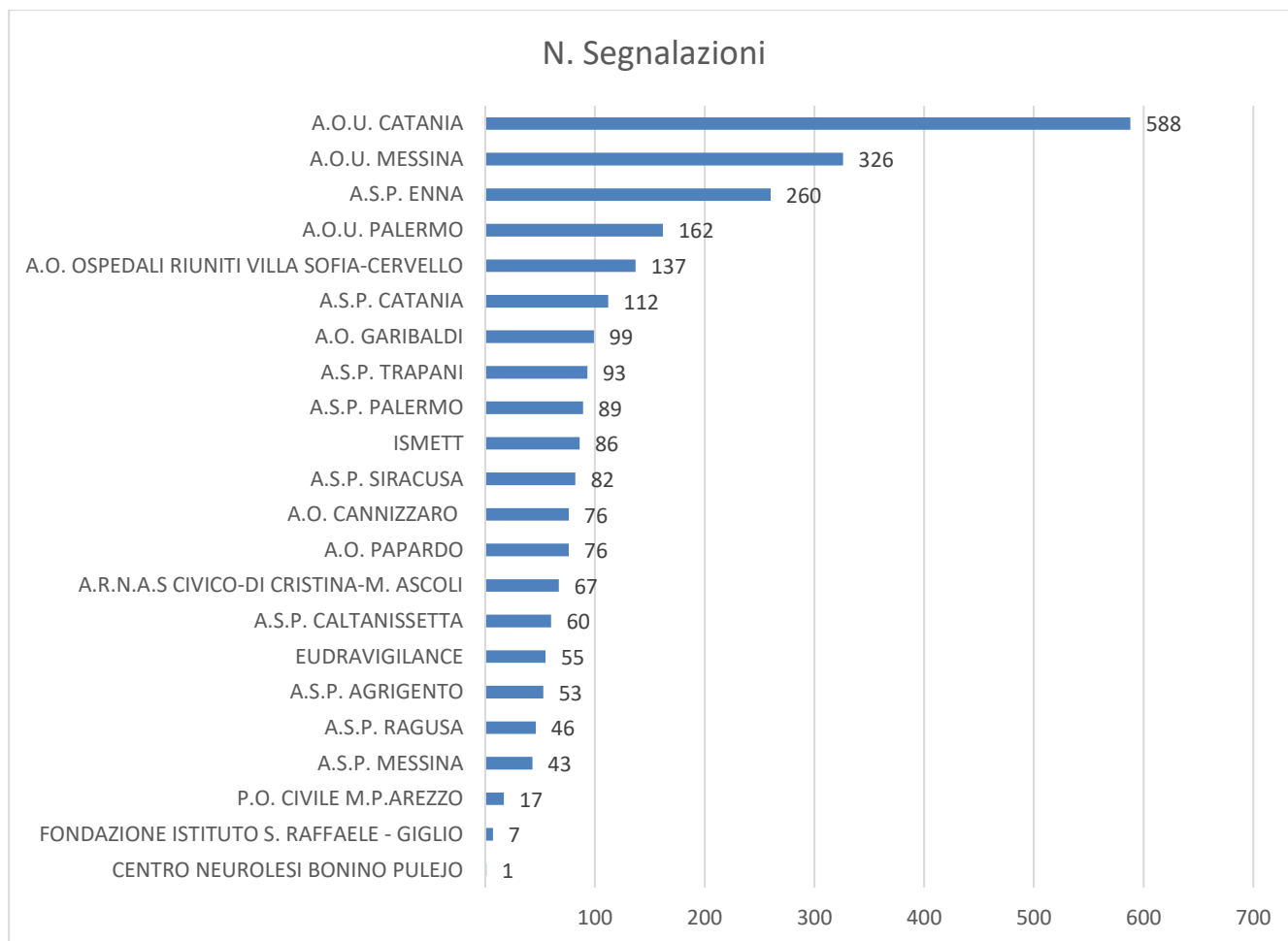
(*) **FONTE: Dati ISTAT 2020, popolazione residente al 1 gennaio 2021 (<http://dati.istat.it>)**

- Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni/100.000 abitanti. La Sicilia ha raggiunto nel 2020 un tasso di segnalazione di 52,4/100.000 abitanti. Sebbene si registri un decremento rispetto al 2019, anche per il 2020 il tasso di segnalazione siciliano risulta al di sopra del *gold standard* di riferimento.
- In rapporto al tasso di segnalazione per 100.000 abitanti, nel 2020 la Regione Sicilia si classifica in 8° posizione nell'ambito nazionale, rispetto al 2019 in cui si trovava al 9° posto.
- Anche il tasso di segnalazione nazionale ha mostrato un decremento nel 2020 rispetto al 2019 (70,1 vs 107,5 per 100.000 abitanti).
- Le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono in parte influenzate dalla attivazione di progetti regionali e multiregionali di farmacovigilanza attiva promossi da AIFA.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI SICILIANE

Di seguito viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (**Figura 1**) pervenute nell'anno 2020.

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per struttura sanitaria nell'anno 2020 (tot=**2.535**)



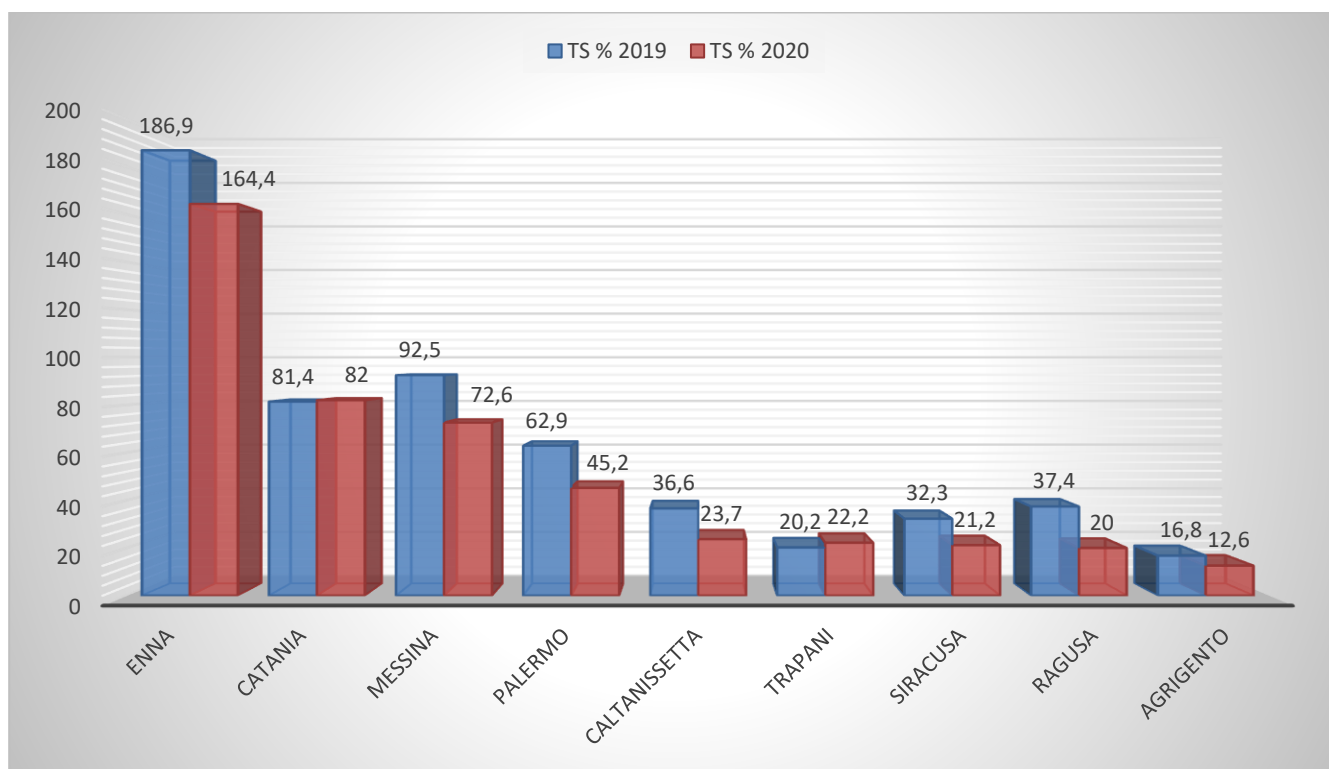
SINTESI DEI DATI

- A livello regionale, si osserva un maggiore contributo delle strutture ospedaliere (64,8%), mantenendo la tendenza dell'anno precedente.
- Nel 2020, il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'A.O.U. Policlinico "G. Rodolico – San Marco" di Catania (n = 588), seguito dall'A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina (n = 326), e dall'ASP di Enna (n = 260).
- In generale è stata osservata una diminuzione del numero di segnalazioni per la gran parte delle strutture sanitarie siciliane nel 2020 rispetto al 2019.

SUDDIVISIONE PER PROVINCIA

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (**Figura 2**) e aggregando le strutture sanitarie per città, si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato nel 2020 sono risultate Enna, Catania e Messina. In tutte le province è stato osservato un decremento nel 2020 rispetto all'anno precedente, ad eccezione di Catania e Trapani dove i tassi sono risultati sostanzialmente stabili.

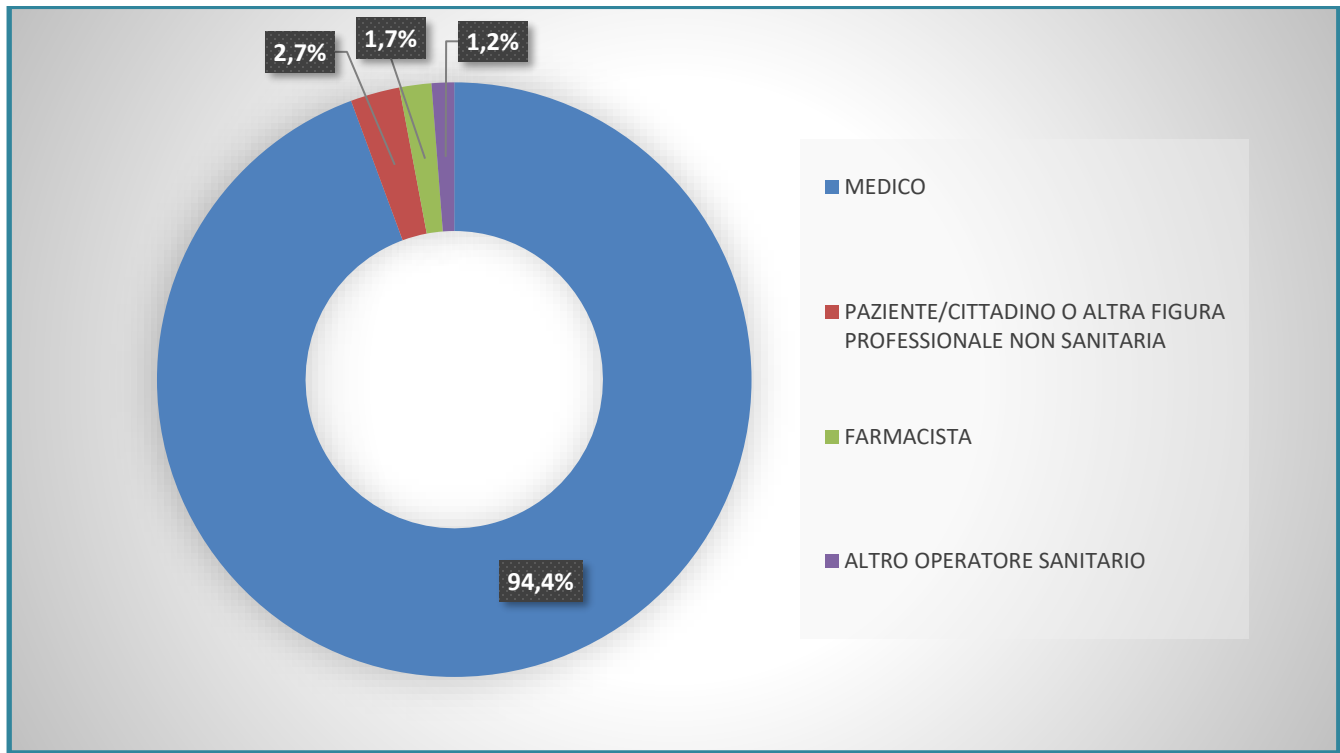
Figura 2. Tassi di segnalazione/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana (anni 2019-2020)



FONTE DELLE SEGNALAZIONI

Relativamente alla fonte delle segnalazioni, riportiamo in **Figura 3** la distribuzione delle segnalazioni siciliane per tipologia di segnalatore nel 2020.

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per “fonte” nel 2020



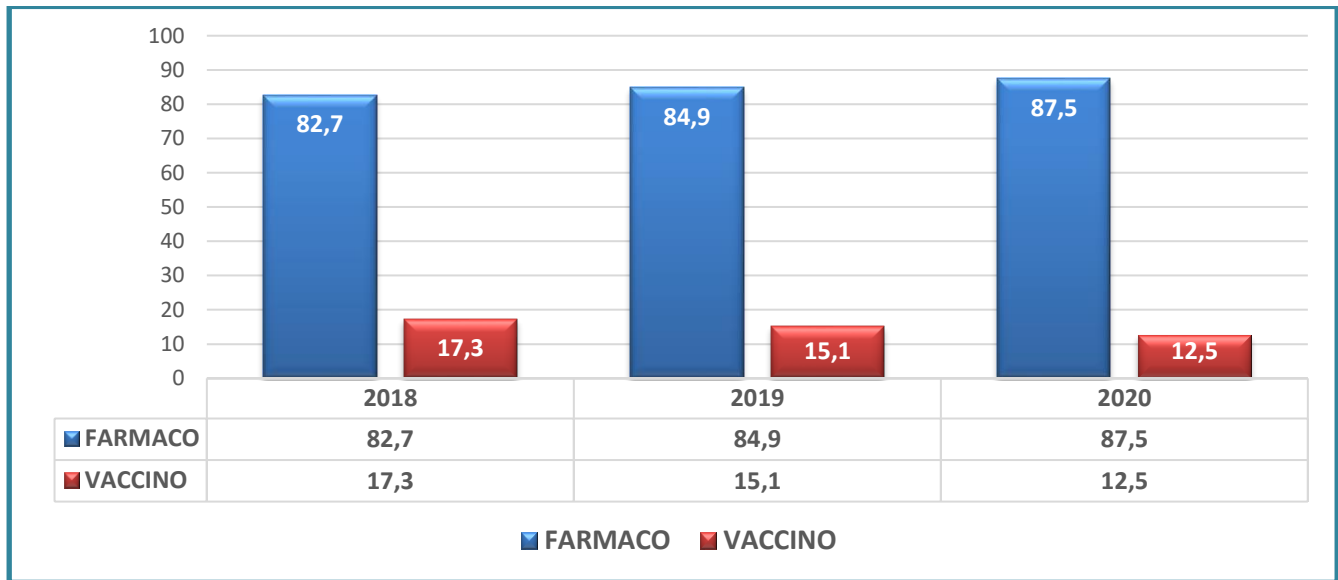
Note: “*medico*” è una voce “univoca”, inserita dall’AIFA a partire dal 22/11/2017 e che include sia i medici di medicina generale che quelli ospedalieri.

La maggior parte delle segnalazioni è stata inviata da medici (n = 2.392; 94,4%), afferenti sia alle ASP che alle Aziende Ospedaliere, IRCCS e Policlinici Universitari; in minima percentuale le segnalazioni sono state inviate anche da pazienti/cittadini/professionisti non sanitari (n = 68; 2,7%) e farmacisti (n = 44; 1,7%) e altri operatori sanitari (infermieri, biologi, ecc.) (n = 31; 1,2%). Nel 2020 le segnalazioni sono state spontanee nel 78,9% dei casi e provenienti da studio nel 20,4%.

REPORTING DI FARMACI E VACCINI

In **Figura 4** è descritto il *reporting* relativo a farmaci e vaccini nell’ultimo triennio. Il numero di segnalazioni di ADR causate da farmaci ha mostrato un incremento negli anni, nel 2020 ha costituito l’87,5% del totale delle schede ricevute. Nel 2020 si osserva una progressiva riduzione delle segnalazioni da vaccini (12,5%) rispetto al biennio precedente, probabilmente dovuta alla minor adesione ai programmi vaccinali da parte della popolazione a causa della pandemia (*nel 2021 è attesa una inversione di tendenza a causa delle segnalazioni dei vaccini COVID-19*).

Figura 4. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel triennio 2018-2020



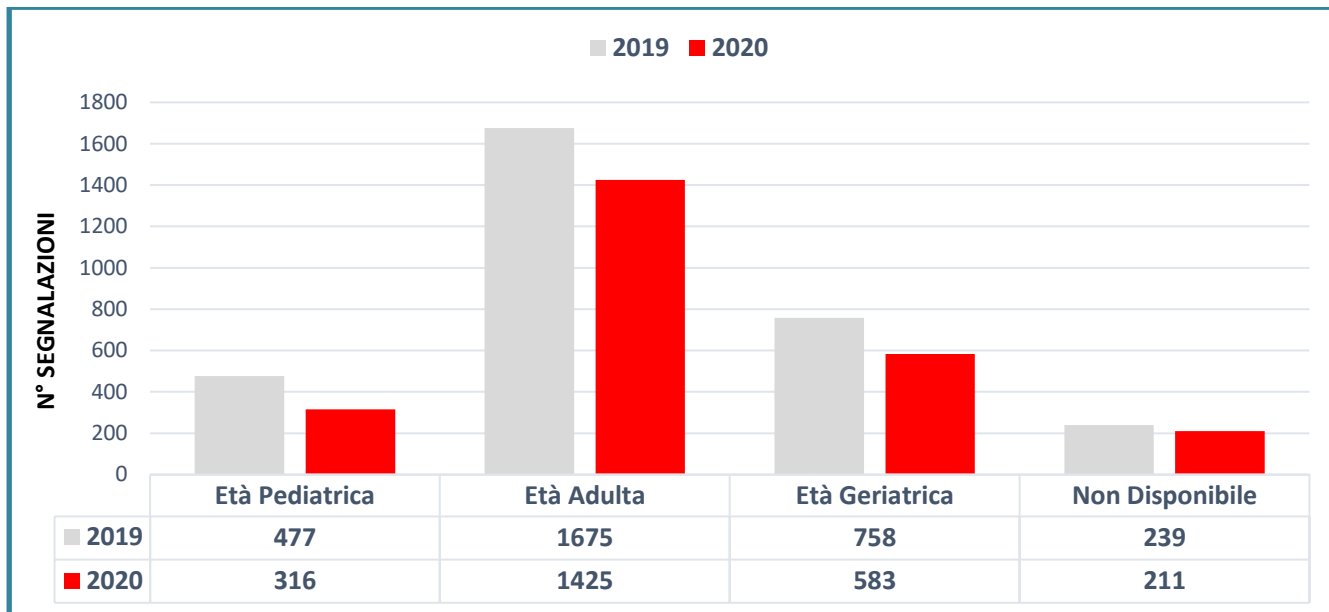
Riepilogo delle caratteristiche delle segnalazioni siciliane nell'anno 2020

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Prendendo in considerazione le 2.535 schede di segnalazione pervenute nel 2020 dalla Regione Sicilia, i risultati sono i seguenti:

- le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore gli individui di sesso femminile con una percentuale pari al 55% (n = 1.394); nel 1,7% delle schede (n = 42) il sesso del paziente non è stato specificato;
- relativamente all'età, nel 2020 le segnalazioni hanno riguardato pazienti pediatrici (età <18 anni) nel 12,5% dei casi (n = 316), adulti nel 56,2% delle schede (n = 1.425) e anziani (età ≥ 65 anni) nel 23% (n = 583). In 211 schede l'età non è stata descritta (**Figura 4**). Nei pazienti pediatrici sono state registrate 1 scheda riguardante neonati (da 0 a 1 mese), 188 relative ad infanti (da 1 mese a meno di 2 anni), 76 a bambini (da 2 a 11 anni) e 51 ad adolescenti (da 12 a 17 anni);
- rispetto all'anno precedente, nel 2020 la diminuzione del *reporting* si è osservata per tutte le fasce di età (**Figura 5**).

Figura 5. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2019-2020



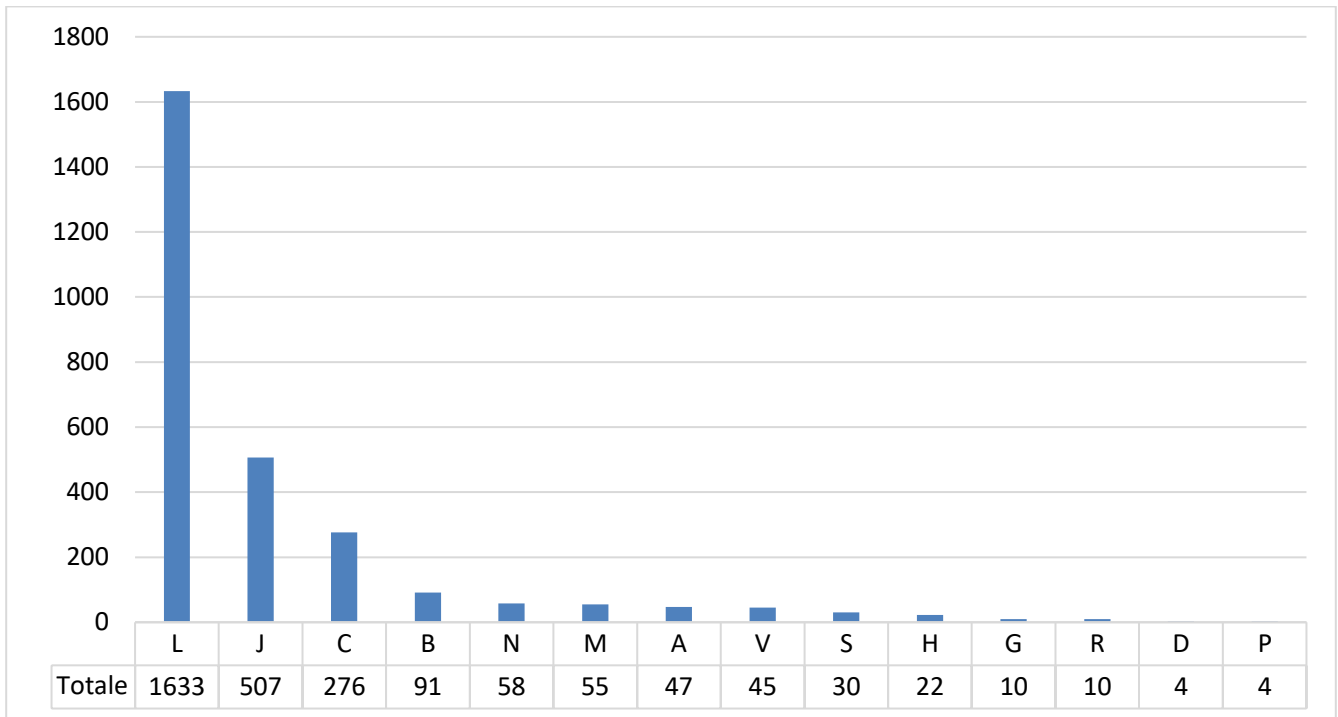
I FARMACI MAGGIORMENTE IMPUTATI COME CAUSA DI ADR

Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci sospetti indicati nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (**Figura 6**).

Le categorie di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n = 1.633 principi attivi presenti nelle schede del 2020), farmaci antinfettivi ad uso sistemico (ATC J) (n = 507), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n = 276), farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n = 91), farmaci del Sistema Nervoso (ATC N) (n = 58) e farmaci per il sistema muscolo-scheletrico (ATC M) (n = 55).

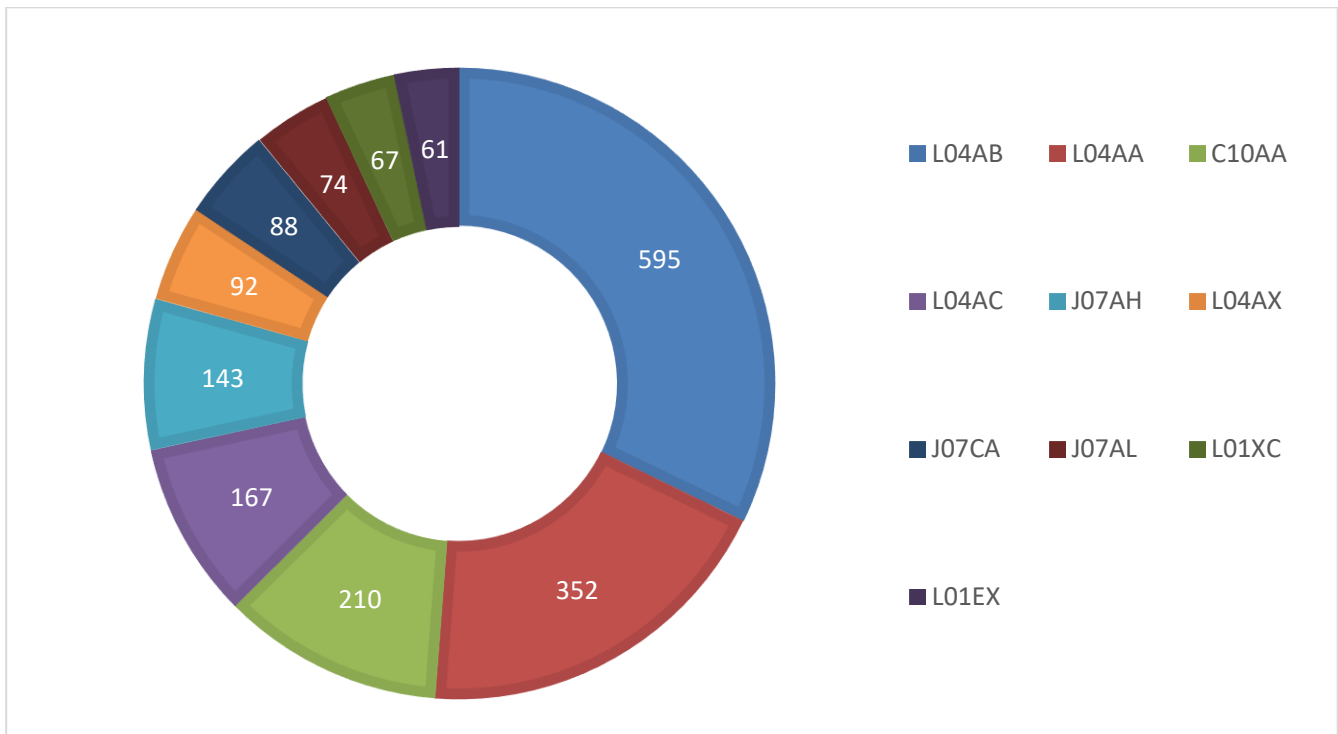
Analizzando le schede per specifica classe farmacologica (ATC quarto livello) (**Figura 7**), le categorie maggiormente segnalate nell'anno 2020 sono state gli inibitori del TNF (L04AB) (n = 595), seguiti dagli immunosoppressori selettivi (L04AA) (n = 352), gli inibitori dell' HMG-CoA reduttasi (C10AA) (n = 210), gli inibitori delle interleuchine (L04AC) (n = 167), i vaccini anti-meningococco (J07AH) (n = 143), altri immunosoppressori (L04AX) (n=92), i vaccini batterici e/o virali combinati (J07CA) (n = 88), i vaccini pneumococcici (J07AL) (n=74), gli anticorpi monoclonali (L01XC) (n = 97) e gli inibitori delle proteinchinasi (L01EX) (n = 61).

Figura 6. Distribuzione dei principi attivi segnalati nell'anno 2020 classificati per ATC 1° livello



Nota: i numeri elencati si riferiscono ai principi attivi indicati come sospetti nelle 2535 segnalazioni regionali; ogni segnalazione può contenere più di un principio attivo sospetto

Figura 7. Prime 10 classi farmacologiche (ATC 4° livello) per numero complessivo di segnalazioni nell'anno 2020.



Sul totale delle segnalazioni (n = 2.535), sono stati indicati come sospetti 307 principi attivi differenti. In **Tabella 3** vengono riportati i farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2020.

I principi attivi più segnalati sono stati:

- Adalimumab (n = 280)
- Etanercept (n = 139)
- Vaccino contro il meningococco di Gruppo B (n = 133)
- Infliximab (n = 132)
- Atorvastatina (n = 100)
- Vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/Haemofilus Influenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomielite inattivato/tetano) (n = 74)
- Vaccino antipneumococcico (n = 74)
- Ustekinumab (n = 67)
- Rosuvastatina (n = 63)
- Secukinumab (n = 58)

L'elevato numero di segnalazioni da farmaci anti-TNF è probabilmente attribuibile sia a normative regionali che all'esecuzione di progetti di farmacovigilanza attiva su questa classe di farmaci.

Anche l'elevato numero di segnalazioni da atorvastatina potrebbe essere correlato al quadro normativo regionale previsto per la prescrizione di anti-PCSK9 il cui impiego è subordinato alla terapia continuativa per almeno 6 mesi con statine ad elevata potenza, con attestazione di inefficacia o mancata tollerabilità. Relativamente all'emergenza sanitaria, sono state registrate a livello regionale poche segnalazioni di ADR per alcuni farmaci utilizzati nella cura del COVID-19. Specificatamente, sono stati riportate 5 segnalazioni di sospette reazioni avverse da remdesivir, quali insufficienza renale acuta, aumento GPT (2 casi), ipertransaminasemia con aumento INR ed epatite acuta. Per quanto riguarda l'idrossiclorochina, sono pervenute due schede di prolungamento del tratto QTc.

Considerando complessivamente le reazioni avverse gravi dell'anno 2020, i principi attivi associati a un maggior numero di segnalazioni (**Tabella 3**) sono stati: adalimumab (n = 38), infliximab (n = 32), vedolizumab (n = 22), e palbociclib (n = 21).

Una maggiore percentuale di ADR gravi rispetto al totale delle schede per ciascun principio attivo, considerando un numero minimo di 15 schede di segnalazione, si evidenzia da parte di venetoclax (94,1%), palbociclib (84,0%), vedolizumab (51,2%), paclitaxel (46,7%) e regorafenib (41,2%).

Per i vaccini la reazione avversa grave più frequentemente osservata è stata l'iperpiressia (temperatura corporea $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$).

Per molti principi attivi biologici sono state riportate numerose segnalazioni di mancata efficacia terapeutica.

Tabella 3. I 40 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2020 (numero di segnalazioni ≥ 15)

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
ADALIMUMAB	280	38	13,6
ETANERCEPT	139	12	8,6
VACCINO CONTRO IL MENINGOCOCCO GRUPPO B	133	16	12,0
INFLIXIMAB	132	32	24,2
ATORVASTATINA	100	8	8,0
VACCINO ESAVALENTE (DIFTERITE-HEMOPHILUS INFLUENZAE B-PERTOSSE-POLIOMELITE-TETANO-EPATITE B)	74	7	9,5
VACCINO PNEUMOCOCCICO	74	8	10,8
USTEKINUMAB	67	6	9,0
ROSUVASTATINA	63	6	9,5
SECUKINUMAB	58	7	12,1
MICOFENOLATO MOFETILE	56	3	5,4
NATALIZUMAB	43	9	20,9
VEDOLIZUMAB	43	22	51,2
FINGOLIMOD	42	12	28,6
VACCINO ROTAVIRUS, VIVO ATTENUATO	40	4	10,0
VACCINO MPRV, VIVO ATTENUATO	39	14	35,9
TERIFLUNOMIDE	39	10	25,6
APREMILAST	35	1	2,9
DIMETIL FUMARATO	32	9	28,1
SIMVASTATINA	28	2	7,1
INTERFERONE BETA-1°	28	3	10,7
CLADRIBINA	27	4	14,8
GOLIMUMAB	26	2	7,7
PALBOCICLIB	25	21	84,0
GLATIRAMER ACETATO	24	2	8,3
CLOPIDOGREL	24	2	8,3
EZETIMIBE	22	3	13,6
IOMEPROLO	22	4	18,2
BEVACIZUMAB	20	5	25,0
NINTEDANIB	20	1	5,0
METOTREXATO	19	6	31,6
CERTOLIZUMAB	18	3	16,7
VACCINO MPR, VIVO ATTENUATO	18	4	22,2
VENETOCLAX	17	16	94,1
REGORAFENIB	17	7	41,2
OXALIPLATINO	16	6	37,5

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
VACCINO VARICELLA, VIVO ATTENUATO	16	3	18,8
TOCILIZUMAB	15	4	26,7
ACIDO ALENDRONICO	15	3	20,0
PACLITAXEL	15	7	46,7

COSA È STATO SEGNALATO

Poiché il caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 2.535 schede di segnalazione dell'anno 2020 sono state 5.011 (in media: 2 eventi avversi per scheda).

Le sospette ADR riportate nelle segnalazioni vengono classificate secondo il dizionario di codifica MedDRA che suddivide ciascuna reazione avversa secondo una struttura gerarchica, in cui:

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che rappresenta esattamente il sintomo riportato dal segnalatore nella scheda;
- il termine intermedio, più frequentemente utilizzato nelle analisi poiché raggruppa le ADR che possono essere considerate sinonimi o sovrapponibili, è definito PT (*Preferred Term*);
- l'organo o sistema colpito da ciascuna ADR è chiamato SOC (*System Organ Class*).

Analizzando le segnalazioni del 2020 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 4**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (44,1% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle di tipo cutaneo (19,9%) e da quelle del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (19,1%).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni di ADRs per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2020

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi*	% sul totale (n = 2535)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.118	44,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	504	19,9
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	483	19,1
Patologie gastrointestinali	457	18,0
Patologie del sistema nervoso	259	10,2
Esami diagnostici	198	7,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	179	7,1
Patologie vascolari	136	5,4
Infezioni ed infestazioni	131	5,2

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	131	5,2
Disturbi psichiatrici	82	3,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	82	3,2
Patologie epatobiliari	52	2,1
Patologie dell'occhio	51	2,0
Patologie cardiache	47	1,9
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	40	1,6
Patologie renali e urinarie	30	1,2
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	25	1,0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	25	1,0
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	20	0,8
Disturbi del sistema immunitario	19	0,7
Procedure mediche e chirurgiche	12	0,5
Patologie endocrine	12	0,5
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	3	0,1
Problemi di prodotto	3	0,1
Circostanze sociali	2	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	0,04

* il numero di reazioni avverse totali presenti nelle schede di segnalazione sono superiori al numero totale di segnalazioni (n=2535)

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate (termine PT) sono state: farmaco inefficace (n =336), piressia (n = 210), mialgia (n = 174), risposta terapeutica ridotta (n = 140) e diarrea (n = 130) (**Tabella 5**).

Tabella 5. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2020 (ADR>50).

Reazioni avverse*	N. schede
Farmaco inefficace	336
Piressia	210
Mialgia	174
Risposta terapeutica ridotta	140
Diarrea	130
Nausea	105
Non rispondente alla terapia	98
Prurito	96
Eritema	95
Psoriasi	93
Dolore addominale	92
Orticaria	77
Cefalea	77
Vomito	75
Artralgia	73
Astenia	62
Rossore	58
Eruzione cutanea	57
Dolore in sede di iniezione	56
Dispnea	56

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA.

DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE GRAVI

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2020 sono state in totale 565, pari al 22,3% delle 2.535 totali. Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 131 casi riguardavano ADR che hanno causato episodi di ricovero o di prolungamento della degenza ospedaliera dei pazienti, 17 schede erano relative ad invalidità grave o permanente, 24 riguardavano pazienti in pericolo di vita, 12 casi riportavano il decesso del paziente. Inoltre, 381 casi sono stati considerati gravi in quanto condizioni clinicamente rilevanti, definite come tali secondo il giudizio clinico del segnalatore o sulla base della lista degli eventi medici importanti (IME List), redatta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Sul totale delle segnalazioni di ADR gravi (565) il 6,9% riguarda casi di neutropenia, il 6,7% dei casi riportano piressia, il 5,3% dei casi riportano diarrea, il 5% trombocitopenia (**Tabella 5**).

In **Tabella 6** è riportata una descrizione dettagliata delle segnalazioni di ADR gravi per i farmaci più segnalati. Le reazioni gravi più segnalate sono state neutropenia, ipertensione e diarrea.

Tabella 6. Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate con numero di casi > 10

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Neutropenia	39
Iperpressione	38
Diarrea	30
Trombocitopenia	28
Risposta terapeutica ridotta	25
Astenia	17
Leucopenia	17
Eruzione cutanea	16
Nausea	16
Iperipertensione	16
Anemia	15
Cefalea	15
Dolore addominale	15
Non rispondente alla terapia	15
Dispnea	15
Eritema	14
Osteonecrosi della mandibola/mascella	14
Vomito	14
Mialgia	14
Neutropenia febbrile	13
Prurito	12
Morbo di Crohn	11
COVID-19	11
Linfopenia	11

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA

Tabella 7. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (numero di segnalazioni ≥ 10)

PRINCIPI ATTIVI	ADR segnalate
<u>ADALIMUMAB</u> (38)	Risposta terapeutica ridotta (7); Psoriasi (3); Ascesso del dente(3); Farmaco inefficace (3); Uveite (2); Non rispondente alla terapia (2); Morbo di Crohn (2); Artralgia (2); Ostruzione intestinale (2); Colite ulcerativa (2); Polmonite (2); Meningite (1); Infezione polmonare(1); Orticaria (1); Dolore (1); Ipoproteinemia (1); Dolore addominale (1); Neutropenia (1); Ematoma (1); Pericardite (1); Ascesso addominale (1); Iperemia della mucosa gastrointestinale (1); Piressia (1); Linfocitosi (1); Anemia megaloblastica (1); Colecistite acuta (1); Astenia (1); Anastomosi intestinale (1); Subileo (1); Diarrea (1); Bronchite cronica (1); Diarrea emorragica (1); Adenocarcinoma (1); Herpes zoster (1); Resezione intestinale (1); Ileectomia (1); Sangue occulto positivo (1); Immunodeficienza comune variabile (1); Tumefazione articolare (1); Infarto miocardico acuto (1); Versamento della pleura (1); Infezione auricolare (1); Infezione delle vie urinarie (1).
<u>INFLIXIMAB</u> (32)	Risposta terapeutica ridotta (7); Ematochezia (5); COVID-19 (5); Defecazioni frequenti (3); Astenia (2); Morbo di Crohn (2); Eritema (2); Farmaco inefficace (2); Carcinoma a cellule squamose della cute (1); Cancro renale (1); Iperensione (1); Colite ulcerativa (1); Porpora (1); Colostomia (1);Tachicardia (1); Artralgia (1); Leucopenia (1); Artrite reumatoide (1); Ostruzione intestinale (1); Diarrea (1); Reazione correlata a infusione (1);Dispnea (1); Salmonellosi(1); Dolore a un arto(1); Tumefazione del labbro (1); Dolore addominale (1); Ipoacusia neurosensoriale(1); Dolore alla mandibola/mascella(1); Metastasi alle ghiandole surrenali(1);Dolore orofaringeo(1); Non rispondente alla terapia(1); Edema della faccia(1); Piressia(1); Ascesso del dente(1);Psoriasi(1); Appetito ridotto(1); Resezione intestinale(1);Volvolo(1); Rossore(1);Anastomosi intestinale(1);Stenosi dell'intestino crasso(1);Flatulenza(1);Tensione della gola(1);Herpes zoster(1);Colectomia totale(1);Infezione da virus di Epstein-Barr(1);Fastidio al torace(1).
<u>VEDOLIZUMAB</u> (22)	Risposta terapeutica ridotta (6); Non rispondente alla terapia (4); Colite ulcerativa (4); Defecazioni frequenti (4); COVID-19 (3); Ispessimento della parete gastrointestinale (2); Morbo di Crohn (2); Feci mucose (2); Diarrea (2); Ematochezia (2); Ostruzione intestinale (1); Iperemia della mucosa gastrointestinale (1); Ileostomia (1); Dolore addominale (1); Ascesso addominale (1); Dolore addominale inferiore (1); Rottura di tendine (1); Stenosi intestinale (1); Infezione auricolare (1); Tumefazione cutanea (1); Anemia (1); Adenocarcinoma del colon (1); Ascesso del dente (1); Carcinoma epatocellulare (1); Cancro della prostata (1); Flatulenza (1); Diverticolo dell'intestino (1); Herpes zoster (1); Vertigine (1); Emorragia rettale (1); Epilessia (1).
<u>PALBOCICLIB</u> (21)	Neutropenia (18); Trombocitopenia (6); Anemia (4); Leucopenia (3); Patologia epatica (1); Cirrosi epatica (1); Piressia (1); Creatinina ematica diminuita (1); Creatina ematica (1); Dolore spinale (1); Infiammazione della mucosa (1).
<u>VACCINO CONTRO IL MENINGOCOCCO DI GRUPPO B</u> (16)	Piressia (8); Cefalea (5); Iperpiressia (4); Dolore in sede di iniezione (3); Perdita di coscienza (3); Pallore (3); Crisi convulsiva (2); Nausea (2); Convulsione febbrile (2); Pianto (2); Ipotonia (2); Malessere (2); Vomito (2); Dolore addominale (1); Orticaria (1); Tremore (1); Edema (1); Disturbo del movimento oculare (1); Edema in sede di iniezione (1); Reazione cutanea (1); Trombocitopenia (1); Artralgia (1); Allucinazione (1); Dispnea (1); Clono (1); Petecchie (1); Ipertermia (1); Cianosi (1); Conati di vomito (1); Sonnolenza (1); Astenia (1); Dolore in sede di vaccinazione (1); Mialgia (1); Ematoma (1); Epistassi (1).

<u>VENETOCLAX</u> (16)	Neutropenia febbrile (8); Neutropenia (6); Ascesso del dente (1); Astenia (1); Melena (1); Ascesso dell'inguine (1); Rapporto internazionale normalizzato aumentato (1); Ematoma subdurale (1); Sepsi (1); Estrazione di dente (1); Iperbilirubinemia (1).
<u>VACCINO MPRV, VIVO ATTENUATO</u> (14)	Piressia (6); Iperpiressia (5); Convulsione febbrile (4); Eruzione cutanea morbilliforme (3); Vomito (2); Irritabilità (2); Appetito ridotto (2); Leucopenia (1); Cefalea (1); Dolore addominale (1); Eruzione cutanea (1); Disturbo del sonno (1); Tosse (1); Crisi convulsiva (1); Tremore (1); Discinesia (1); Trombocitopenia (1); Gastroenterite (1); Diarrea (1); Ingrossamento della ghiandola parotide (1).
<u>ETANERCEPT</u> (12)	Morbo di Crohn (3); Pioderma gangrenoso (1); Tumefazione del viso (1); Trombocitopenia (1); Condizione aggravata (1); Carcinoma basocellulare (1); Idea suicida (1); Risposta terapeutica ridotta (1); Leucopenia (1); Trombosi venosa profonda (1); Malattia polmonare interstiziale (1); Umore depresso (1); Cancro della vescica (1); Non rispondente alla terapia (1).
<u>FINGOLIMOD</u> (12)	Linfopenia (6); Infezione delle vie urinarie (2); Polmonite da COVID-19 (1); Infezione delle vie respiratorie (1); Sindrome da distress respiratorio acuto (1); Tumore (1); Blocco di branca sinistra (1); Leucopenia (1).
<u>TERIFLUNOMIDE</u> (10)	Protrusione del disco intervertebrale (1); Tumore della prostata (1); Test per SARS-CoV-2 positivo (1); COVID-19 (1); Piressia (1); Infezione delle vie urinarie (1); Schwannoma (1); Ipertensione (1); Tiroidite (1); Leucopenia (1); Adenocarcinoma del polmone (1); Ostruzione intestinale (1).
<u>PEMBROLIZUMAB</u> (10)	Malattia polmonare interstiziale (3); Piressia (2); Ipertransaminasemia (2); Blocco atrio-ventricolare (1); Polmonite (1); Peso aumentato (1); Disidratazione (1); Tosse (1); Epatite acuta (1); Morte (1); Eruzione cutanea (1); Bradicardia (1); Insufficienza renale (1); Sonnolenza (1); Amilasi aumentata (1); Diarrea (1); Lipasi aumentata (1).

Focus sulle segnalazioni di mancata efficacia

Negli ultimi anni si è assistito, su tutto il territorio regionale, ad un notevole incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per mancata efficacia del farmaco, in particolare per medicinali equivalenti e biosimilari di principi attivi a brevetto scaduto. Questo trend risulta evidente anche per l'anno 2020, in cui la mancata efficacia è stata la reazione più segnalata.

La segnalazione di reazione avversa (inclusa la mancata efficacia) non può e non deve rappresentare uno strumento atto a supportare lo *switch* ad altro medicinale e, pertanto, è necessario effettuare un'attenta valutazione del caso e una corretta segnalazione delle sospette reazioni avverse.

La normativa di Farmacovigilanza prevede l'inserimento nella RNF delle segnalazioni di tutte le sospette ADR, intese come effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale, indipendentemente dal tipo di uso dello stesso e inclusi i casi di mancata efficacia del farmaco somministrato.

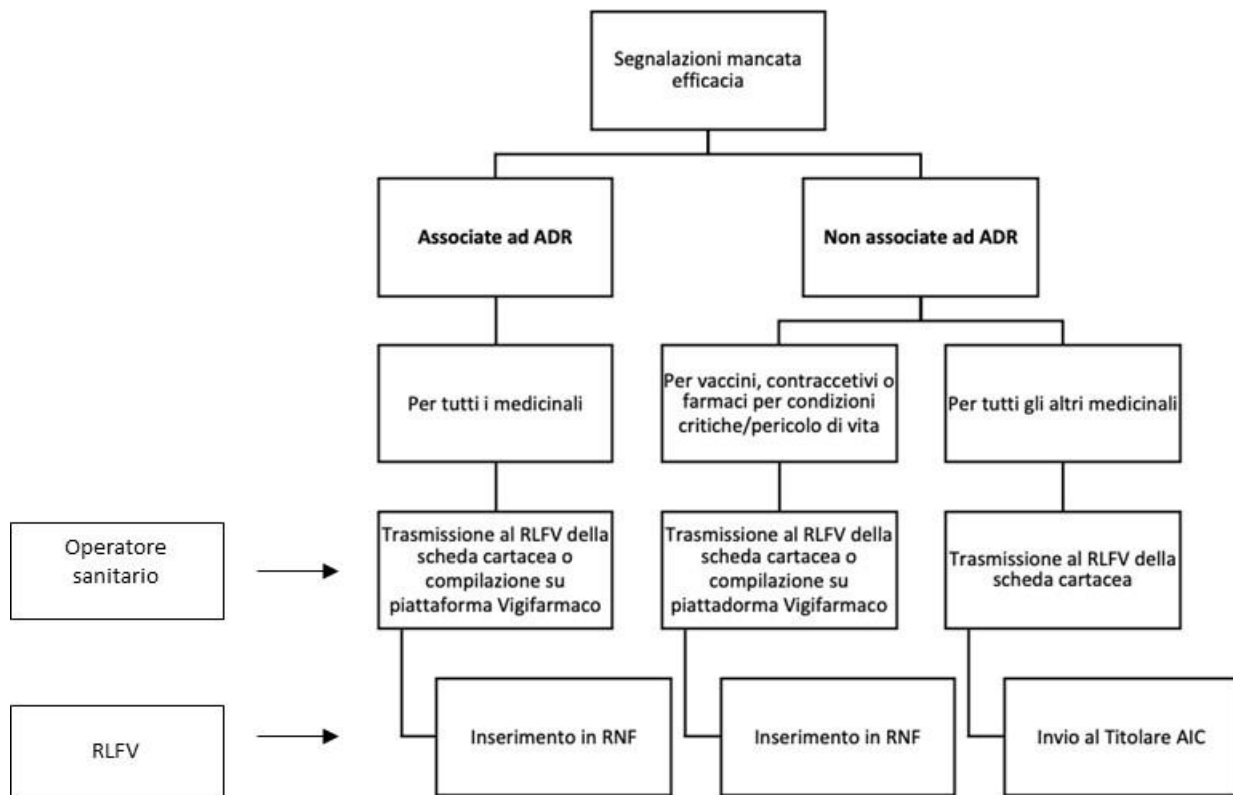
Per quest'ultima tipologia di segnalazioni è fondamentale stabilire, in primo luogo, se si tratta di mancanza di efficacia terapeutica del medicinale o di progressione/peggioramento come conseguenza della storia naturale della malattia, non attribuibile al medicinale stesso.

Nel primo caso, qualora il medico rilevi che il medicinale somministrato abbia avuto un effetto terapeutico inferiore all'atteso (in termini di entità e/o durata della risposta) o abbia causato un'accelerazione della progressione/peggioramento della patologia, lo stesso deve considerare i suddetti effetti quali reazioni avverse. Tuttavia, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, la segnalazione di questi casi va inserita nella RNF **solo se associata ad un'altra sospetta reazione avversa.** Tali segnalazioni devono comunque essere trasmesse al Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) al fine di poterle inoltrare al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale (AIC) per l'inserimento di questi casi nel *Periodic Safety Update Report* (PSUR).

Nei casi di mancata efficacia di vaccini, contraccettivi o medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita, è richiesta, invece, la raccolta delle segnalazioni e la registrazione in RNF **anche in assenza di ADR associate,** a meno che il segnalatore non abbia espressamente dichiarato la mancata correlazione con il medicinale.

Nel caso si tratti di progressione/peggioramento come conseguenza della storia naturale della malattia, non attribuibile al medicinale stesso, non dovrà essere inviata alcuna segnalazione né al RLFV né tantomeno all'Autorità Competente poiché si tratta di un evento indipendente dal medicinale somministrato.

Si riporta di seguito uno schema riassuntivo per la gestione delle situazioni specifiche da parte dell'operatore sanitario che effettua la segnalazione. Si specifica che l'inserimento delle segnalazioni nella RNF o l'invio della stessa al titolare AIC deve essere effettuata dal RLFV.



Un'attenzione particolare meritano i farmaci biologici, per i quali è possibile che si verifichi una parziale o completa perdita dell'efficacia del prodotto nel tempo, anche per lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA). Infatti, la struttura molecolare di tali farmaci ma anche il loro processo di produzione influenzano il potenziale immunogenico, ossia la capacità di indurre una reazione immunitaria.

In questi casi, al fine di poter effettuare un'adeguata valutazione clinica dell'ADR, è importante inserire le seguenti informazioni, oltre a quelle ritenute minime per considerare la segnalazione valida (informazioni riferite ad un paziente, almeno un farmaco sospetto, almeno una ADR, informazioni del segnalatore):

- **storia medica**, per valutare se precedentemente il paziente era già risultato non *responder* ad altri trattamenti utilizzati per la stessa patologia;
- **durata della terapia**, necessaria per poter stabilire il periodo di tempo entro il quale la risposta clinica non è stata ottenuta, tenendo presente quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di alcuni prodotti medicinali circa la tempistica di trattamento;
- **lotto**, per stabilire se la mancanza di efficacia può essere correlata ad un problema di produzione;
- **azioni intraprese**, inclusa l'eventuale sospensione e ripresa del trattamento (con lo stesso o con altro farmaco biologico), specificando ove possibile la specialità medicinale utilizzata;
- **esami di laboratorio**, i cui risultati devono essere riportati nel campo "Eventuali esami di laboratorio rilevanti per l'ADR"; a tal proposito, si rappresenta che è necessario

supportare la valutazione con la misurazione degli ADA, distinguendo eventuali anticorpi neutralizzanti da quelli che accelerano l'eliminazione o la degradazione del farmaco;
- **obiettività, indici di valutazione malattia pre- e post trattamento.**

È necessario, infine, raccogliere informazioni di *follow-up* sull'andamento della risposta alla eventuale nuova terapia intrapresa a seguito della sospensione della precedente per mancanza di efficacia.

COMMENTI CONCLUSIVI

- L'andamento del *reporting* di Farmacovigilanza della Regione Sicilia nel 2020 ha evidenziato un decremento rispetto all'anno precedente ($\Delta = -19,5\%$) con un tasso di segnalazione pari a 52,4 per 100.000 abitanti. Il decremento osservato, consistente con quanto emerge anche dai dati provenienti dalle altre regioni, può essere considerato come una conseguenza del perdurare dell'emergenza sanitaria costituita dalla pandemia da COVID-19 che potrebbe aver determinato nel 2020 la sospensione o la riduzione dell'attività di diverse strutture sanitarie o, al contrario, un sovraccarico di lavoro in alcuni reparti ospedalieri, con una ovvia ricaduta sul *reporting* di sospette reazioni avverse da farmaci.
- Un gran numero di segnalazioni siciliane ha riguardato farmaci biologici immunomodulatori, antitumorali, vaccini e statine, in parte attribuibili sia a disposizioni regionali relative alla prescrizione e dispensazione che all'esecuzione specifica di progetti di farmacovigilanza attiva per alcune di queste classi di farmaci.
- A livello regionale le segnalazioni del 2020 sono state spontanee nel 78,9% dei casi e provenienti da studio nel 20,4%.
- L'analisi relativa alle reazioni avverse maggiormente segnalate nel 2020 ha messo in luce un numero elevato di casi di ridotta risposta terapeutica o inefficacia da farmaci biologici. Seppur la segnalazione di mancata efficacia può essere segnalata quando è associata a reazioni avverse secondo le attuali disposizioni regolatorie, si raccomanda di esercitare un attento giudizio clinico al fine di stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale oppure di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso (in quest'ultimo caso da non segnalare). Si sottolinea inoltre che nelle segnalazioni di inefficacia terapeutica dovranno essere indicati da parte del segnalatore i sintomi e segni che clinicamente dimostrano la mancata risposta al farmaco. A tal proposito l'AIFA ha recentemente pubblicato le linee guida sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa relative a mancanza di efficacia, disponibili al seguente link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Gestione_segnalazioni_Inefficacia_RNF_Maggio_2021.pdf
- Si invitano tutti gli operatori sanitari a fornire dati completi per le segnalazioni inviate ed eventuali informazioni di *follow-up*, che risultino essenziali per la valutazione dell'imputabilità farmaco-ADR, in modo particolare per quello che riguarda le reazioni avverse gravi o fatali.