



SEZIONE 8
MONITORAGGIO
DELLE REAZIONI
AVVERSE AI
FARMACI

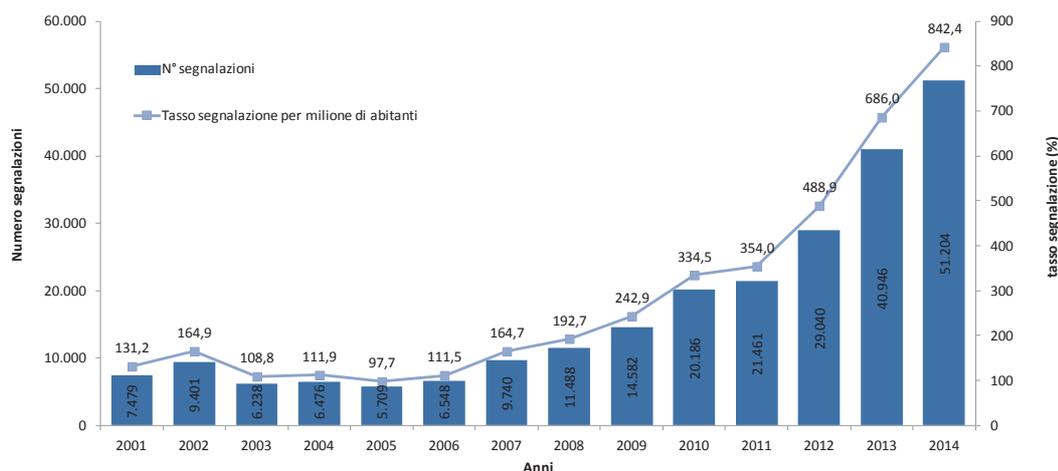
8.1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2014

Nel corso dell'anno 2014 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che raccoglie le segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse da medicinali, 51.204 segnalazioni. Oltre a queste, sono state inserite dalle Aziende farmaceutiche ulteriori 4.105 segnalazioni provenienti dalla letteratura.

Anche quest'anno si conferma il trend in crescita delle segnalazioni spontanee, con un incremento complessivo del 25% rispetto al 2013.

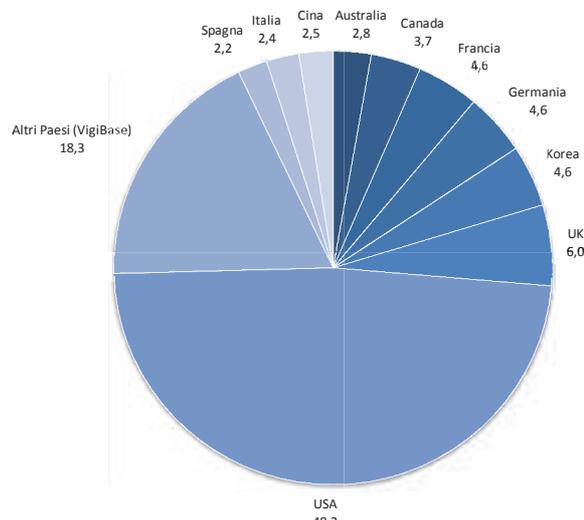
Il tasso di segnalazione è stato di 842 segnalazioni per milione di abitanti (Figura 8.1.1) e tale valore ha permesso all'Italia di collocarsi nella classifica dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) all'undicesimo tra i Paesi al mondo con il più alto tasso di segnalazione e al quarto posto a livello europeo (fonte: Uppsala Monitoring Centre (UMC) dell'OMS che coordina il programma internazionale di monitoraggio sui farmaci).

Figura 8.1.1. Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2014)



Anche per numero assoluto di segnalazioni l'Italia si colloca tra i paesi che contribuiscono maggiormente ad inviare segnalazioni al *WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR)* database (Figura 8.1.2) ed è stata collocata al primo posto per la qualità delle segnalazioni (Fonte: World Health Organisation, Uppsala Monitoring Centre).

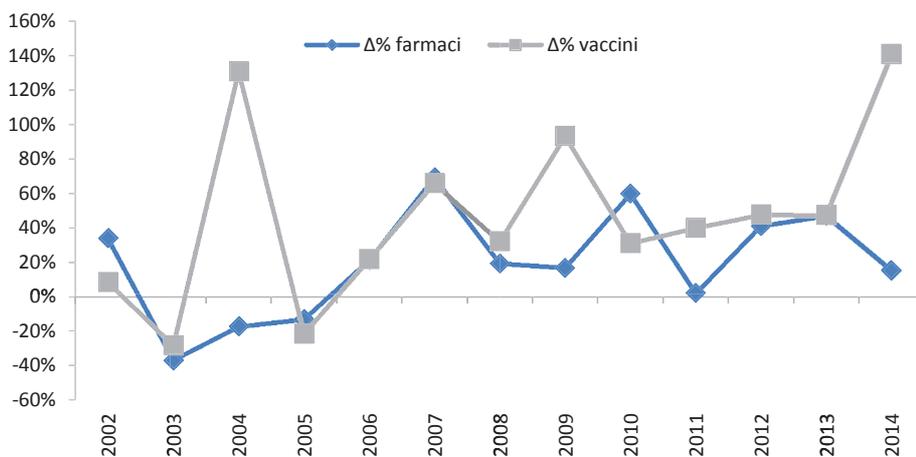
Figura 8.1.2. Distribuzione per paese del numero delle segnalazioni nel database OMS



Fonte: World Health Organisation, Uppsala Monitoring Centre. <http://who-umc.org/>

Al contrario dell'anno precedente, nel 2014 l'aumento delle segnalazioni è stato osservato principalmente per i vaccini con un incremento del +125%, rispetto a quello dei farmaci che è stato pari a +15%. L'incremento delle segnalazioni da vaccini è da ricollegare principalmente all'attivazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva che nell'anno 2014 sono stati focalizzati in particolar modo su questa categoria di medicinali (Figura 8.1.3).

Figura 8.1.3. Andamento della variazione percentuale delle segnalazioni rispetto all'anno precedente per i farmaci e i vaccini



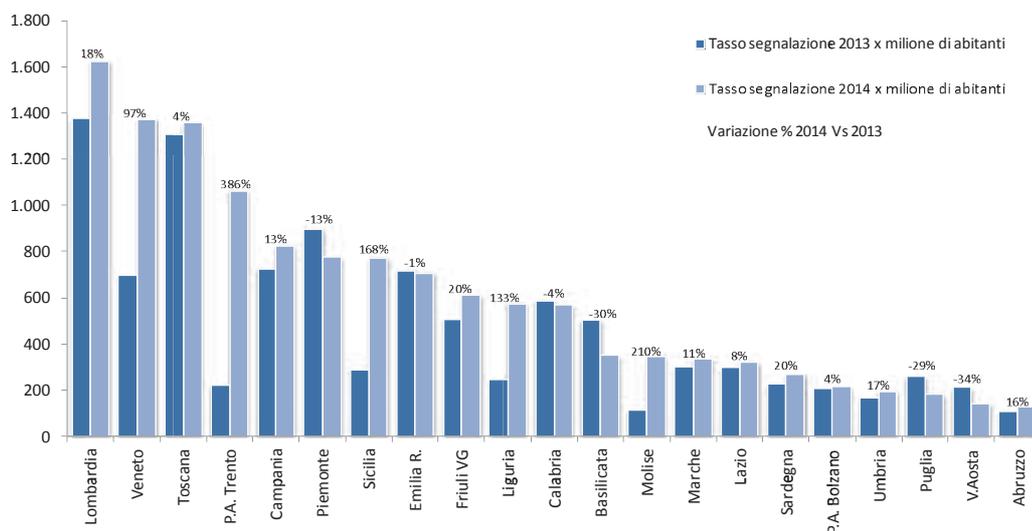
Il contesto fortemente positivo a livello nazionale vede situazioni molto differenti tra le diverse regioni.

La crescita della Farmacovigilanza ha interessato quasi tutte le Regioni, ad esclusione di Valle d'Aosta (-34%), Basilicata (-30%), Puglia (-29%), Piemonte (-13%), Calabria (-4%), Emilia Romagna (-1%).

Rispetto al 2013 gli aumenti più consistenti sono stati registrati nella Provincia Autonoma di Trento (+386%), Molise (+210%), Sicilia (+168%), Liguria (+133%) e Veneto (+97%).

Le Regioni con il più alto numero assoluto di segnalazioni e relativo tasso di segnalazione sono state la Lombardia, il Veneto e la Toscana che complessivamente rappresentano più del 50% di tutte le segnalazioni dell'anno 2014 (Figura 8.1.4).

Figura 8.1.4. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti e variazione percentuale negli anni 2013 e 2014



Analogamente al 2013, circa un terzo (32%) delle segnalazioni del 2014 è stato definito come grave, in larga parte perché è stato provocato o allungato il ricovero ospedaliero. Rispetto all'anno precedente è stato osservato un considerevole incremento (+229%) delle segnalazioni con livello di gravità non definita e l'incremento è particolarmente evidente con le segnalazioni provenienti da aziende farmaceutiche e infermieri (Tabella 8.1.1).

Tabella 8.1.1. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto) per gravità negli anni 2013-2014

Criterio gravita	2013		2014	
	N.	%	N.	%
Non Gravi	27.726	68%	33.283	65%
Gravità non definita	472	1%	1.555	3%
Gravi	12.748	31%	16.366	32%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	8.286	20,2%	9.534	18,6%
Altra condizione clinicamente rilevante	3.266	8,0%	5.552	10,8%
Pericolo di vita	786	1,9%	804	1,6%
Decesso	251	0,6%	276	0,5%
Invalità grave o permanente	152	0,4%	194	0,4%
Anomalie congenite/deficit del neonato	7	0,0%	6	0,0%
Totale	40.946	100%	51.204	100%

Il 46% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, seguono quelle dai farmacisti (18%) e dagli specialisti (14%). Risultano ancora poche le segnalazioni dai medici di medicina generale che nel 2014 hanno rappresentato il 7% delle segnalazioni totali (Tabella 8.1.2).

L'elevata percentuale di segnalazioni provenienti dai farmacisti va interpretata tenendo in considerazione i progetti di Farmacovigilanza attiva messi in atto negli ultimi anni. La maggior parte delle segnalazioni proviene, infatti, da farmacisti ospedalieri coinvolti in progetti di Farmacovigilanza attiva.

È stato registrato anche un notevole incremento (+491%) delle segnalazioni provenienti dalle aziende farmaceutiche, dovuto alla nuova normativa di farmacovigilanza che stabilisce che le aziende debbono eseguire regolarmente lo screening di internet o digital media per la ricerca di potenziali segnalazioni di sospette reazioni avverse da notificare successivamente alle Autorità Regolatorie.

In linea di massima è stato registrato un aumento delle segnalazioni provenienti da quasi tutte le fonti ad esclusione dei pediatri (-16%), dei pazienti (-84%) e dei dentisti (-31%).

La riduzione delle segnalazioni provenienti dai pazienti è da ricollegare alla conclusione del progetto di Farmacovigilanza a livello multi regionale, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e rivolto ai pazienti con lo scopo di facilitare e aumentare la consapevolezza della segnalazione spontanea. Questo risultato evidenzia come l'attività di farmacovigilanza necessiti di continua stimolazione e come, purtroppo, si perdano facilmente i risultati raggiunti nel momento in cui viene meno l'incentivo.

L'elevato numero di segnalazioni con fonte non specificata proviene principalmente dalla Provincia Autonoma di Bolzano (83%) e queste ultime sono tutte correlate alla somministrazione di vaccini, le cui reazioni sono state non gravi nel 75% dei casi.

Tabella 8.1.2. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale) per provenienza negli anni 2013 e 2014

Fonte delle segnalazioni	2013		2014		Δ% 14-13
	N.	%	N.	%	
Medico Ospedaliero	21.356	52%	23.803	46%	11%
Farmacista	6.492	16%	9.227	18%	42%
Specialista	3.693	9%	7.129	14%	93%
Medico di Medicina Generale	3.037	7%	3.415	7%	12%
Altro	1.733	4%	2.213	4%	28%
Azienda Farmaceutica	372	1%	2.199	4%	491%
Infermiere	1.182	3%	1.651	3%	40%
Non Specificato	2	0%	512	1%	>100%
Pediatra di Libera Scelta	438	1%	367	1%	-16%
Paziente	2.313	6%	365	1%	-84%
Centro Anti-Veleno	302	1%	302	1%	0%
Dentista	16	0%	11	0%	-31%
Forze Armate	10	0%	10	0%	0%
Totale	40.946	100%	51.204	100%	

Nel 2014 il maggior numero di segnalazioni è stato a carico dei farmaci appartenenti alla classe ATC degli antineoplastici ed immunomodulatori, degli antimicrobici generali, del sistema nervoso centrale e del sangue.

È stato registrato un aumento del numero di segnalazioni per tutte le categorie dei medicinali. L'elevato numero delle segnalazioni da antineoplastici è da ricollegare, oltre che all'elevata tossicità di questi medicinali, anche all'istituzione dei Registri di monitoraggio dell'AIFA che impongono agli operatori sanitari la registrazione dei dati clinici e di sicurezza conseguenti alla terapia.

Sono particolarmente aumentate le segnalazioni da vaccini e questo incremento, come già precedentemente riportato, è da ricollegare principalmente all'attivazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva che nell'anno 2014 sono stati focalizzati in particolar modo proprio sui vaccini. Oltre ai vaccini, gli aumenti maggiori nel numero delle segnalazioni sono stati registrati per gli antineoplastici e per i farmaci del sangue (Tabella 8.1.3).

Tabella 8.1.3. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto di segnalazione e incidenza percentuale) per categoria ATC negli anni 2013 e 2014

ATC	Descrizione ATC	2013		2014		Δ % 14-13
		N.	%	N.	%	
L	Antineoplastici e immunomodulatori	7.328	16%	9.331	17%	27%
J07	Vaccini	3.577	8%	8.182	14%	129%
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	6.553	15%	7.380	13%	13%
N	Sistema nervoso centrale	6.379	14%	7.003	12%	10%
B	Sangue ed organi emopoietici	5.012	11%	6.463	11%	29%
C	Sistema cardiovascolare	4.223	9%	4.415	8%	5%
M	Sistema muscolo-scheletrico	3.193	7%	3.367	6%	5%
ATC non definito		2.720	6%	3.249	6%	19%
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	2.098	5%	2.474	4%	18%
V	Vari	1.452	3%	1.637	3%	13%
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	659	1%	851	2%	29%
R	Sistema respiratorio	746	2%	798	1%	7%
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	675	1%	698	1%	3%
D	Dermatologici	177	0%	285	1%	61%
S	Organi di senso	193	0%	271	0%	40%
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	92	0%	95	0%	3%
Totale		45.077	100%	56.499	100%	25%

Nota: Il totale delle segnalazioni distribuite per categoria ATC non corrisponde al totale delle segnalazioni in quanto in ogni singola scheda di segnalazione può essere indicato più di un farmaco sospetto appartenente a ATC diversi.

Le reazioni avverse più segnalate sono state quelle cutanee, seguite da quelle delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e da quelle gastrointestinali. L'incremento delle reazioni avverse appartenenti alla SOC (System Organ Class) delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (+64% rispetto all'anno precedente) e così anche per quello dei disturbi psichiatrici (+66% rispetto all'anno precedente) è da attribuire in particolar modo all'aumento delle segnalazioni da vaccino. Gli altri organi e sistemi sono stati coinvolti con una percentuale inferiore al 10% (Tabella 8.1.4.).

Tabella 8.1.4. Distribuzione delle ADR per classe sistemico-organica nel 2013-2014 (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale)

Reazioni avverse per classe sistemico-organica	2013		2014	
	N.	%	N.	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	11.809	19%	14.131	18%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.505	14%	13.964	18%
Patologie gastrointestinali	8.578	14%	9.656	12%
Patologie del sistema nervoso	5.960	10%	7.413	9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.441	7%	5.127	6%
Disturbi psichiatrici	2.746	4%	4.551	6%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.688	4%	3.092	4%
Patologie vascolari	2.489	4%	2.841	4%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1.806	3%	2.495	3%
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	2.077	3%	2.443	3%
Esami diagnostici	2.100	3%	2.342	3%
Patologie cardiache	1.467	2%	1.776	2%
Infezioni ed infestazioni	929	2%	1.771	2%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1.089	2%	1.624	2%
Patologie dell'occhio	1.095	2%	1.319	2%
Patologie renali e urinarie	1.044	2%	1.127	1%
Disturbi del sistema immunitario	919	1%	1.080	1%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	873	1%	904	1%
Patologie epatobiliari	468	1%	562	1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	379	1%	461	1%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	159	0%	219	0%
Patologie endocrine	132	0%	130	0%
Procedure mediche e chirurgiche	60	0%	60	0%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	30	0%	36	0%
Patologie congenite, familiari e genetiche	26	0%	33	0%
Circostanze sociali	14	0%	16	0%
Totale	61.883	100%	79.173	100%

Nota: Il totale delle ADR riportate nella tabella non corrisponde al totale delle segnalazioni in quanto in ogni singola scheda di segnalazione possono essere registrate più ADR.

I principi attivi per cui è stato ricevuto il maggior numero di segnalazioni (> 1.000 segnalazioni) sono stati il warfarin, l'amoxicillina associato all'acido clavulanico e l'acido acetilsalicilico (Tabella 8.1.5).

Tabella 8.1.5. Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 (numero assoluto di segnalazioni)

Rank	Principio Attivo	Numero segnalazioni	Inc. %	Cum. %
1	Warfarin	2.397	4,6%	4,6%
2	Amoxicillina/Acido Clavulanico	2.283	4,4%	9,0%
3	Acido Acetilsalicilico	1.379	2,6%	11,6%
4	Ketoprofene	879	1,7%	13,3%
5	Amoxicillina	794	1,5%	14,8%
6	Clopidogrel	758	1,4%	16,3%
7	Dabigatran	723	1,4%	17,6%
8	Levofloxacina	702	1,3%	19,0%
9	Insulina	701	1,3%	20,3%
10	Oxaliplatino	668	1,3%	21,6%
11	Ribavirina	652	1,2%	22,8%
12	Ibuprofene	633	1,2%	24,0%
13	Interferone Alfa	616	1,2%	25,2%
14	Paracetamolo	611	1,2%	26,4%
15	Ceftriaxone	548	1,0%	27,4%
16	Fluorouracile	527	1,0%	28,5%
17	Paclitaxel	522	1,0%	29,4%
18	lomeprolo	499	1,0%	30,4%
19	Diclofenac	453	0,9%	31,3%
20	Claritromicina	435	0,8%	32,1%
21	Ciprofloxacina	413	0,8%	32,9%
22	Docetaxel	381	0,7%	33,6%
23	Ramipril	370	0,7%	34,3%
24	Furosemide	364	0,7%	35,0%
25	Paracetamolo/Codeina	362	0,7%	35,7%
26	Quetiapina	362	0,7%	36,4%
27	Carboplatino	356	0,7%	37,1%
28	Telaprevir	349	0,7%	37,8%
29	Everolimus	341	0,7%	38,4%
30	Metformina	328	0,6%	39,0%

I principi attivi elencati nella Tabella 8.1.6 corrispondono a quelli per i quali è stato riportato un numero elevato in valore assoluto di segnalazioni e per i quali è stato registrato anche un notevole incremento di segnalazioni rispetto all'anno precedente.

Tabella 8.1.6. Principi attivi con notevole incremento di segnalazioni rispetto all'anno precedente

Principi attivi	N. segnalazioni 2013	N. segnalazioni 2014	Δ % 2014 -2013
Apixaban	1	95	9400%
Delta-9-Tetraidrocannabinolo/Cannabidiolo	2	73	3550%
Rivaroxaban	7	241	3343%
Pirfenidone	16	123	669%
Vaccino Varicella Vivo	237	1.585	569%
Teriparatide	30	181	503%
Glatiramer	25	129	416%
Denosumab	21	85	305%
Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia	548	2.184	299%
Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia/Varicella	309	1.214	293%
Dabigatran	206	723	251%

La rilevante crescita delle segnalazioni in Italia nel corso degli ultimi anni dimostra un'aumentata sensibilità nei confronti della farmacovigilanza. L'AIFA, in collaborazione con i Centri Regionali di FV, ha continuato l'analisi periodica delle segnalazioni contenute non soltanto all'interno della RNF, ma anche in Eudravigilance, con particolare attenzione ai principi attivi per i quali l'Italia stessa è stata nominata Reference Member State per l'Europa.

Inoltre, nel 2014 è stata dedicata una particolare attenzione alle attività volte a garantire una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni di Farmacovigilanza così come previsto dalle nuove disposizioni normative. Infatti, sul portale web dell'AIFA sono state pubblicate più di 90 comunicazioni di sicurezza.

Dai dati presentati emerge un sistema di farmacovigilanza efficace e in grado di operare proattivamente per mettere in atto misure che consentano in tempi rapidi l'identificazione, la valutazione, l'azione e la comunicazione dei rischi dei medicinali durante il loro intero ciclo di vita.

Molti progressi sono stati compiuti in questi anni anche se ancora alcuni aspetti devono essere migliorati come per esempio una semplificazione del processo della segnalazione spontanea.

Elemento essenziale del sistema di farmacovigilanza è che essa non deve essere percepita come un obbligo burocratico, né dai pazienti/cittadini e né dagli operatori sanitari, ma come un utile strumento per migliorare le conoscenze sulla sicurezza nell'utilizzo dei medicinali. Fondamentale per tale scopo è la stretta cooperazione tra tutte le parti coinvolte, con la consapevolezza che qualsiasi informazione fornita è oggetto di attenta valutazione su cui poi si basano le conseguenti azioni regolatorie.

Un buon sistema di farmacovigilanza può avere anche delle importanti ricadute economiche, in termini di migliori cure, minori sprechi, minori reazioni avverse da farmaci

da trattare che potrebbero poi tradursi in aumentata incidenza di visite mediche e di ospedalizzazioni o prolungamento della durata della degenza oltre che di impiego di terapie aggiuntive.