

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Report di Farmacovigilanza - Anno 2014

Il presente documento è stato realizzato da:

**Pasquale Cananzi¹, Paola Maria Cutroneo², Laura Longo³, Silvana Mansueto³, Claudia Minore¹,
Ilaria Morreale⁴, Alessandro Oteri¹, Giovanni Polimeni², Alessandra Russo², Daniela Cristina
Vitale¹**

¹*Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza - Servizio 7
Farmaceutica, Assessorato della Salute della Regione Sicilia
(Referente Dr.ssa Claudia La Cavera)*

²*Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata - Policlinico "G. Martino", Messina
(Referente Prof. Achille P. Caputi)*

³*Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe
medicinali e dai prodotti da esse derivati - "Policlinico - V. Emanuele", Catania
(Referente Prof. Filippo Drago)*

⁴*Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in
pazienti neoplastici - Policlinico "P. Giaccone", Palermo
(Referente Prof. Natale D'Alessandro)*

Sommario

Introduzione	1
Normativa Europea di Farmacovigilanza e Decreto Legislativo di recepimento in Italia.....	2
Le segnalazioni di sospette ADR in Sicilia nell'anno 2014	4
Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci in ambito oncologico in Sicilia nel 2014	8
Vaccinovigilanza: analisi delle segnalazioni di sospetti eventi avversi nell'anno 2014.....	12
<i>Descrizione dei casi ad esito fatale</i>	15
<i>Analisi dei segnali-vaccinazione HPV</i>	16
<i>Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino"</i>	16
Segnalazione di sospetta ADR dai registri di monitoraggio AIFA	18
Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse attribuite a farmaci equivalenti e biosimilari	24
Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali: attività 2013-2014	26
Progetti di Farmacovigilanza Attiva finanziati con fondi AIFA.....	30
Responsabili di Farmacovigilanza locali - Regione Sicilia.....	38

Introduzione

Sin dalla sua istituzione nel 2003, il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia si è proposto quale supporto per Operatori Sanitari e cittadini allo scopo di approfondire e diffondere le conoscenze sul profilo di sicurezza di farmaci e vaccini e il loro impatto in termini di salute pubblica.

Inoltre, l'analisi dei consumi e della spesa farmaceutica, oltre a fornire i denominatori utili a valutare gli aspetti epidemiologici delle Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) sulla popolazione siciliana, ha permesso di migliorare l'appropriatezza d'uso delle terapie farmacologiche, riducendo al contempo l'impatto economico indotto dall'innovazione terapeutica sul Sistema Sanitario Regionale.

La diversificazione delle attività svolte dai Centri afferenti alle Rete ha permesso di raggiungere, nel corso degli ultimi anni, importanti risultati, dimostrabili dal notevole incremento del tasso di segnalazione di ADR regionale, tale da portare la Sicilia ad essere una delle regioni italiane che maggiormente contribuiscono alla farmacovigilanza nazionale.

Alla luce di tali premesse, il presente report ha lo scopo di descrivere e diffondere agli Operatori Sanitari della Regione Sicilia le principali attività svolte dai singoli Centri e i risultati raggiunti nel corso del 2014.

La breve presentazione finale dei progetti di farmacovigilanza attiva, attualmente in corso d'opera e finanziati con fondi AIFA appositamente dedicati, evidenzia infine il ruolo di coordinamento svolto dal Centro Regionale di Farmacovigilanza con gli Operatori Sanitari, al fine di migliorare e approfondire le conoscenze sugli aspetti di sicurezza delle terapie farmacologiche da diffondere, in ultimo luogo, alla popolazione generale regionale.

Normativa Europea di Farmacovigilanza e Decreto Legislativo di recepimento in Italia

Nel mese di luglio 2012, con l'adozione del Regolamento UE 1235/2010 e della Direttiva 2010/84/UE, è stata implementata una nuova normativa europea in materia di farmacovigilanza.

Le modifiche legislative apportate in Europa derivano dalla consolidata esperienza in materia di sicurezza dei farmaci e soprattutto dai dati relativi all'impatto delle ADR sulla salute pubblica. È stato infatti stimato che, in Europa, il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri è dovuto a danni da farmaci e che le ADR rappresentano la quinta causa di morte in pazienti già ospedalizzati. Complessivamente, il costo sociale delle ADR in Europa è stato valutato in 79 miliardi di euro annui.

La nuova normativa ha apportato importanti cambiamenti al sistema europeo di farmacovigilanza tra i quali la modifica della definizione di "*sospetta reazione avversa da farmaco*", o "*effetto collaterale negativo*", che viene ora considerata come: "*una reazione nociva e non voluta ad un medicinale*". Rispetto alla precedente definizione, che si riferiva esclusivamente a reazioni avverse insorte durante terapie farmacologiche impiegate a dosaggi normali, attualmente vengono considerate sospette ADR anche quelle dovute a impieghi non conformi a quanto riportato nella scheda tecnica del prodotto (es. sovradosaggio, abuso, uso improprio del farmaco, errori terapeutici e uso *off-label*; vedi BOX 1 per le definizioni) e le ADR associate all'esposizione per motivi professionali.

Per migliorare le conoscenze sui medicinali, le autorità regolatorie possono imporre alle aziende farmaceutiche la conduzione di studi *post-marketing* su sicurezza o efficacia dei farmaci (*Post-Authorization Safety Studies*, PASS e *Post-Authorization Efficacy Studies*, PAES). La richiesta di condurre studi PASS o PAES può avvenire al momento del rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), nella fase *post-marketing* o come condizione per il rilascio dell'autorizzazione stessa.

Le Autorità Competenti si assumono la responsabilità della supervisione degli studi non-interventistici da loro richiesti, garantendo che essi vengano condotti correttamente e che venga fornito il *follow-up* di tutti i dati di sicurezza raccolti.

Nella legislazione europea viene inoltre fornita una base legale alle Autorità Competenti per definire, insieme alle aziende farmaceutiche, i Piani di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) per tutti i nuovi farmaci o per quei prodotti medicinali che presentano informazioni non esaustive su aspetti legati all'efficacia o alla sicurezza. Nei RMP vengono inserite tutte le attività di farmacovigilanza aggiuntive ed eventuali studi *post-marketing*, da eseguire per meglio definire il profilo beneficio/rischio dei farmaci autorizzati.

La normativa europea è improntata anche ad una maggiore trasparenza ed al miglioramento della comunicazione sulla sicurezza dei medicinali. Per rafforzare la trasparenza delle attività di farmacovigilanza, tutti gli Stati membri hanno istituito dei portali *web* sui quali vengono tempestivamente pubblicati i principali documenti riguardanti i farmaci autorizzati al commercio.

La legislazione europea sottolinea l'importanza della segnalazione di sospette ADR da parte dei pazienti/cittadini, cercando di adottare soluzioni per incentivare la loro attiva partecipazione al sistema di farmacovigilanza, come ad esempio la possibilità di effettuare le segnalazioni tramite il *web*.

Infine, le nuove sostanze medicinali, tutti i farmaci biologici (inclusi i biosimilari) ed alcuni farmaci specifici vengono autorizzati a condizione che siano oggetto di monitoraggio addizionale delle ADR. Tali medicinali sono indicati in appositi elenchi stilati periodicamente dall'EMA (*European Medicine Agency*) e sono identificabili dal foglietto illustrativo che reccherà la dicitura "*Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale*" preceduta da un triangolo nero rovesciato.

BOX 1. Definizioni di impieghi del medicinale non conformi alle condizioni autorizzative

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla dose massima raccomandata secondo le informazioni contenute nel RCP.

Abuso: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici (uso non terapeutico).

Uso off-label: si riferisce alle situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Misuso: si riferisce alle situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Errore terapeutico: si riferisce a errori non intenzionali nella prescrizione, dispensazione o somministrazione di un medicinale sotto il controllo dell'operatore sanitario o del paziente.

Esposizione occupazionale: si riferisce all'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego o attività professionale.

NOTA: Non devono essere inserite nella RNF le segnalazioni di overdose, abuso, misuso, errore terapeutico o esposizione occupazionale che NON siano associate a reazioni avverse. Questi casi devono essere considerati dalla ditta produttrice nell'ambito dello PSUR e del RMP, se previsto.

In Italia, la normativa europea è stata recentemente recepita con il Decreto Ministeriale 30 aprile 2015 recante "*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)*", pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale n. 143 del 23 giugno 2015.

Il Decreto, oltre ad esplicitare quanto già detto sugli studi PASS, farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale e obblighi dei titolari AIC, definisce meglio le responsabilità delle Regioni in ambito di farmacovigilanza e gli adempimenti previsti per gli Operatori Sanitari.

In particolare, le Regioni sono responsabili, insieme all'AIFA, della realizzazione dei programmi di farmacovigilanza attiva, della diffusione delle informazioni al personale sanitario e della formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza.

I Centri Regionali di Farmacovigilanza, adeguatamente organizzati e strutturati, garantiscono il controllo di qualità e la corretta codifica delle segnalazioni e collaborano con l'AIFA per l'attività di identificazione di segnali su rischi nuovi o su variazioni del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

Con il nuovo Decreto sono stati modificati alcuni obblighi a carico delle strutture e degli Operatori Sanitari, con particolare attenzione alla tempistica della segnalazione di ADR.

Agli Operatori Sanitari e ai pazienti/cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi tipo di sospetta ADR (grave, non grave, nota, non nota), sia derivante dall'uso di un medicinale conformemente all'AIC, sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione.

I medici e gli altri Operatori Sanitari sono tenuti a trasmettere la scheda di segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza entro 2 giorni da quando vengono a conoscenza della reazione avversa, ridotti a 36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi). Entro 7 giorni dal ricevimento della scheda, il Responsabile di Farmacovigilanza dovrà inserire la segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) previa verifica della completezza e della congruità dei dati.

Al fine di stimolare i pazienti/cittadini e gli Operatori Sanitari è anche possibile effettuare la segnalazione di ADR via web (*web-reporting*) accedendo al sito www.vigifarmaco.it. Quest'ultima modalità, attualmente in fase sperimentale, richiederà comunque una validazione da parte del Responsabile di Farmacovigilanza locale, che successivamente dovrà inviare la scheda, ricevuta tramite web, alla RNF (previo controllo e/o modifica dei dati), rispettando comunque la tempistica prevista di sette giorni dalla data del ricevimento della stessa.

I *follow-up* sono sempre richiesti per tutte le segnalazioni relative a reazioni avverse gravi; nei casi di reazioni avverse ad esito fatale, il Responsabile di Farmacovigilanza è tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari.

Le segnalazioni di sospette ADR in Sicilia nell'anno 2014

Nel 2014, le segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF sono state complessivamente 3930 pari al 7,7% del totale delle segnalazioni nazionali (tabella 1). Di queste, 1164 (29,6%) sono risultate gravi.

Dal confronto con le schede inserite nei due anni precedenti si evidenzia un importante incremento, non solo dei tassi di segnalazione (15,6/100.000 ab. nel 2012 vs 77,1/100.000 ab. nel 2014), ma anche del contributo della Regione Sicilia sul *reporting* nazionale (2,2% nel 2012 vs 7,7% nel 2014). In termini percentuali, nel 2014 vi è stato un incremento di segnalazioni del 172,8% rispetto al 2013. Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nell'anno 2014 (77,1/100.000 ab.) è risultato di gran lunga superiore al *gold standard* internazionale definito dall'OMS in 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti. Va sottolineato che tale aumento è in parte dovuto

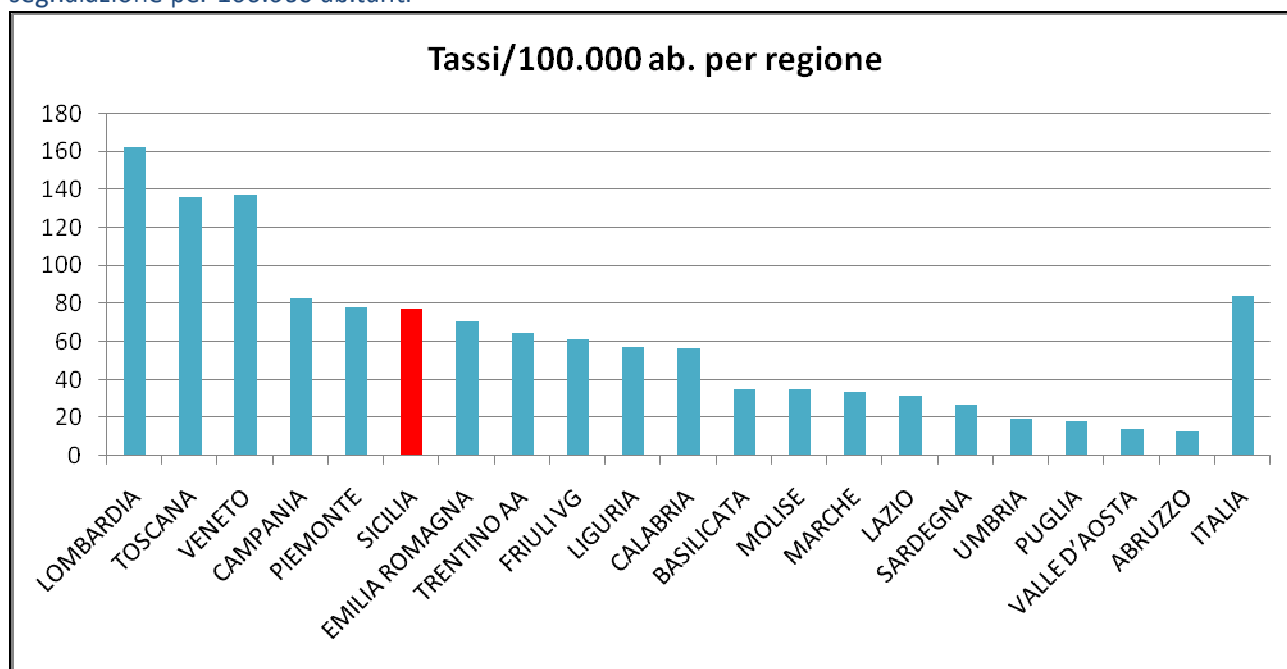
all'attuazione di progetti di Farmacovigilanza Attiva il cui contributo al *reporting* del 2014 si è attestato intorno al 55% rispetto al 45% riconducibile alla segnalazione spontanea.

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia confrontate con quelle nazionali nel periodo 2012-2014

Anno	2012	2013	2014
Sicilia	797	1.443	3.930
Italia	29.031	40.939	51.187
% Sicilia su totale nazionale	2,7	3,5	7,7
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 ab.	15,6	28,3	77,1

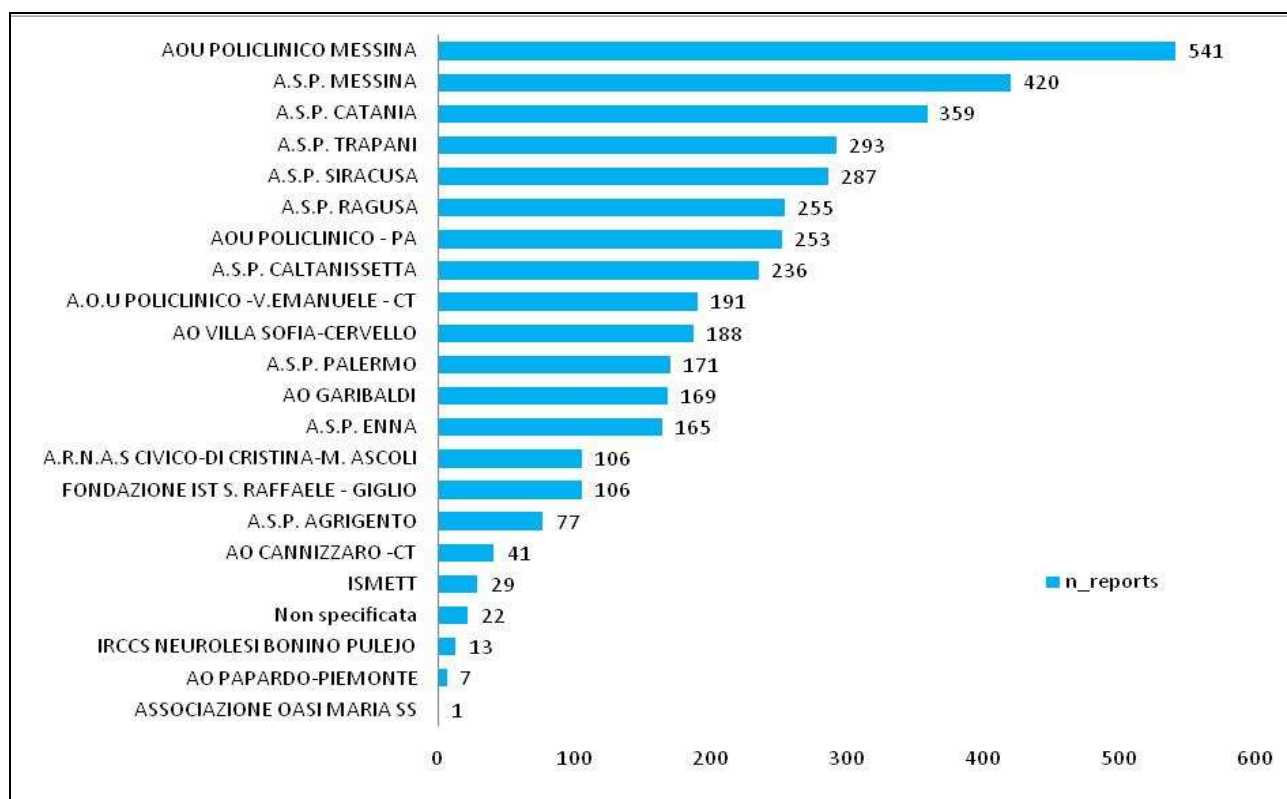
La figura 1 descrive la distribuzione regionale dei tassi di segnalazione, valutati in rapporto alla popolazione. Tale dato evidenzia come la Sicilia rappresenti nel 2014 la sesta regione per tasso di segnalazione, con valori pressoché allineati rispetto alla media nazionale.

Figura 1. Distribuzione regionale delle segnalazioni di sospette ADR nel 2014 e corrispondenti tassi di segnalazione per 100.000 abitanti



La figura 2 descrive la provenienza delle segnalazioni. Nel 2014 le schede di ADR sono pervenute da 21 Aziende Sanitarie siciliane; in 22 report la struttura di appartenenza dei segnalatori non è stata specificata.

Figura 2. Segnalazioni di ADR nella Regione Sicilia distinte per struttura sanitaria inserite nel 2014



Le Aziende Sanitarie con maggior numero di segnalazioni sono state: AOU Policlinico di Messina (n=541), ASP di Messina (n=420) e ASP di Catania (n=359). Per quasi tutte le strutture è stato comunque osservato un incremento del *reporting* rispetto agli anni precedenti. Complessivamente, si osserva una lieve prevalenza delle segnalazioni inviate dalle ASP siciliane (n=2263), corrispondenti al 57,6% del totale regionale.

La tabella 2 illustra i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana. Le province con tasso di segnalazione più elevato sono risultate: Messina (tasso/100.000 ab: 151,3), Enna (96,3) e Caltanissetta (85,9).

Tabella 2. Numero e tasso di segnalazione/100.000 abitanti delle province siciliane nel 2014

Provincia	N. reports	Abitanti	Tasso/100.000 ab.
Messina	981	648.371	151,3
Enna	166	172.456	96,3
Caltanissetta	236	274.731	85,9
Ragusa	255	318.249	80,1
Siracusa	287	404.847	70,9
Catania	760	1.115.704	68,1
Trapani	293	436.150	67,2
Palermo	853	1.275.598	66,9
Agrigento	77	448.831	17,2
Non specificata	22	-	-
Totale complessivo	3930	5.094.937	77,1

La tabella 3 descrive la fonte delle segnalazioni siciliane sulla base della qualifica del segnalatore. La maggior parte delle segnalazioni proviene da medici ospedalieri (42,6%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere, seguiti dagli specialisti (17,5%), dai Medici di Medicina Generale (14,6%) e da altri Operatori Sanitari (ad esempio monitor di progetti, Distretti Sanitari, ecc.) (14,6%).

Tabella 3. Fonte delle segnalazioni siciliane nel 2014

Fonte delle segnalazioni	N. reports	%
Medico Ospedaliero	1673	42,6
Specialista	686	17,5
Medico di Medicina Generale	574	14,6
Altro (es. monitor dei progetti, distretti sanitari, ecc.)	573	14,6
Farmacista	272	6,9
Azienda Farmaceutica	92	2,3
Infermiere	28	0,7
Pediatra di Libera Scelta	11	0,3
Paziente	7	0,2
Non specificato	14	0,3
Totale complessivo	3930	100,0

Nel primo semestre del 2015, le segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF sono state 1339, pari al 5,1% della media nazionale (tabella 4), con una riduzione del 21,6% rispetto al tasso di segnalazione riscontrato nello stesso periodo dell'anno precedente. Ciò può essere, almeno in parte, attribuito alla conclusione di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva.

Tabella 4. Tasso di segnalazioni di ADR nel primo semestre 2015 e confronto col 2014

Anno	Gen - Giu 2014	Gen - Giu 2015
Sicilia	1707	1339
Italia	23.962	26.413
% Sicilia su totale nazionale	7,1%	5,1%

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci in ambito oncologico in Sicilia nel 2014

Nell'anno 2014, sono state inserite nella RNF 805 schede di segnalazione di sospette ADR in ambito oncologico (in cui era imputato almeno un farmaco antineoplastico, meno frequentemente causate da terapie di supporto o relative all'induzione di neoplasie) provenienti da Operatori Sanitari della regione Sicilia. Esse rappresentano il 20,5% del totale delle segnalazioni regionali di ADR nel periodo indicato (n=3930).

Il numero di segnalazioni di sospette ADR in pazienti oncologici nella Regione Sicilia è cresciuto nel tempo, passando da 4 segnalazioni nel 2001 a 805 nel 2014. In particolare, analizzando il dato relativo alle schede inserite nel periodo 2012 – 2014 (tabella 5), si evince, nel 2014, un notevole incremento del numero di segnalazioni di ADR in oncologia (+138,2% rispetto 2013). L'elevato numero delle segnalazioni da antineoplastici è da ricollegare, oltre che all'indiscutibile tossicità di questi medicinali, anche all'istituzione dei Registri di monitoraggio AIFA, che impongono agli Operatori Sanitari la registrazione dei dati clinici e di sicurezza relativi alle terapie. In Sicilia, inoltre, questo incremento è riconducibile all'attivazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva (vedere sezione Progetti di farmacovigilanza attiva).

Tabella 5. Numero di segnalazioni di sospette ADR in oncologia provenienti dalla Sicilia confrontate con le segnalazioni complessive regionali per anno nel periodo 2012-2014.

Anno	2012	2013	2014	TOT
<i>N. report oncologici</i>	188	338	805	1331
<i>N. report totali Sicilia</i>	797	1443	3930	6176
<i>% del totale regionale</i>	23,6%	23,4%	20,5%	21,5%

Nel 2014, le segnalazioni complessive di sospette ADR oncologiche sono pervenute da 18 Strutture Sanitarie (tabella 6) con una lieve prevalenza delle segnalazioni territoriali inviate dalle ASP (n=414; 51,4%), rispetto a quelle provenienti dalle Aziende Ospedaliere (n=374; 46,5%). In 17 segnalazioni (2,1%) non è stata riportata la struttura sanitaria di provenienza della segnalazione. Le Aziende Sanitarie con il maggior numero di segnalazioni oncologiche sono state: l'ASP di Trapani (n=147), l'Azienda Ospedaliera ARNAS Garibaldi (n=121) e la Fondazione Istituto San Raffaele Giglio (n=92). La provenienza delle segnalazioni oncologiche, più che riflettere l'eterogenea distribuzione delle strutture assistenziali oncologiche regionali, potrebbe essere legata al grado di partecipazione a progetti di farmacovigilanza attiva. Infatti, per alcune strutture le segnalazioni in ambito oncologico costituiscono la quasi totalità delle segnalazioni inviate nell'anno 2014 (tabella 6).

Tabella 6. Tasso di segnalazioni oncologiche per struttura ospedaliera nel 2014 rispetto al totale delle segnalazioni.

STRUTTURE SANITARIE	2014	
	Segnalazioni oncologiche /totale segnalazioni	%
Azienda Ospedaliera Cannizzaro -CT	18/41	43,9
Ospedali Riuniti Papardo-Piemonte -ME	5/7	71,4
A.O. Villa Sofia-Cervello - PA	32/188	17,0
A.R.N.A.S Garibaldi – CT	121/169	71,6
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina-M. Ascoli – PA	36/106	34,0
A.O. U. Policlinico – V. Emanuele - CT	11/191	5,8
Azienda Universitaria Policlinico – ME	13/541	2,4
Azienda Universitaria Policlinico - PA	46/253	18,2
IRCCS Oasi Maria SS – EN	0/1	---
Fondazione Ist. San Raffaele Giglio – PA	92/106	86,8
IRCCS Neurolesi – ME	0/13	---
ISMETT – PA	0/29	---
ASP Agrigento	15/77	19,5
ASP Caltanissetta	11/236	4,7
ASP Catania	45/359	12,5
ASP Enna	3/165	1,8
ASP Messina	65/420	15,5
ASP Palermo	39/171	22,8
ASP Ragusa	50/255	19,6
ASP Siracusa	39/287	13,6
ASP Trapani	147/293	50,2
Struttura non specificata	17/22	77,3

Nel 2014 il 60,6% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, operanti sia nelle ASP che nelle Aziende Ospedaliere, seguiti dagli specialisti (23,6%) e dai farmacisti (8,8%). È rimasta invece scarsa la partecipazione dei Medici di Medicina Generale (2,6%), nonostante il numero considerevole di segnalazioni provenienti dal territorio (tabella 7).

Tabella 7. Fonte delle segnalazioni siciliane in ambito oncologico inserite nel 2014

Fonte delle segnalazioni	N. report	%
Medico Ospedaliero	488	60,6
Specialista	190	23,6
Farmacista	71	8,8
Medico di Medicina Generale	21	2,6
Altre figure professionali	2	0,2
Azienda Farmaceutica	17	2,1
Infermiere	6	0,7
Non specificato	7	0,9
Paziente	1	0,1

L'età media dei pazienti coinvolti nelle ADR oncologiche è stata di 63,7 anni (range 19-88 anni), con una frequenza di segnalazioni più elevata nei soggetti di età \geq 65 anni (401 segnalazioni; 49,9%), seguita dai soggetti di età compresa tra i 46 e i 65 anni (338 segnalazioni; 42,0%) e dalla fascia di età 18-45 anni (64 segnalazioni, 8,0%) (N.B. In 2 casi non era attendibile il dato relativo all'età). Tale dato potrebbe essere attribuito a vari fattori, includendo la particolare suscettibilità dei pazienti anziani all'insorgenza di ADR.

Le segnalazioni di sospette ADR in pazienti oncologici nel 2014 hanno coinvolto in lieve maggioranza pazienti di sesso femminile (n=436; 55,2%) con rapporto F/M (*overall sex ratio*) pari a 1,2 (N.B. Il sesso non era indicato in 15 segnalazioni).

Le segnalazioni classificate come "gravi" dal segnalatore hanno rappresentato il 43,2% (n=348) delle segnalazioni di ADR in ambito oncologico. Il 38,5% di queste riguardava la necessità di ricovero o il prolungamento della degenza ospedaliera, il 37,0% era riferito ad altre condizioni cliniche rilevanti, il 12,9% aveva messo in pericolo la vita del paziente, il 7,5% aveva determinato invalidità grave o permanente ed il 4,0% era relativo a decessi.

Di converso, il 56,0% delle segnalazioni venivano classificate come "non gravi"; tuttavia, in alcuni casi, reazioni di grado 3-4 secondo la scala CTCAE ("*Common Terminology Criteria for Adverse Event*") o considerate clinicamente rilevanti sulla base dei criteri riportati nell'*IME (Important Medical Events) list* sono state classificate dal segnalatore come non gravi.

La percentuale di gravità delle segnalazioni oncologiche di ADR è superiore al dato della gravità (n=1164; 29,6%) delle ADR totali regionali. Questo potrebbe riflettere la propensione degli oncologi a segnalare solo le reazioni più severe, oltre che quelle insolite, a fronte dell'alto numero di reazioni osservate nella pratica clinica. Va anche notato come il 48,9% delle segnalazioni oncologiche provenienti dai medici ospedalieri e il 39,3% di quelle provenienti dalle altre figure di segnalatori siano state classificate come gravi. Complessivamente, si conferma come le reazioni avverse oncologiche rappresentino una causa frequente di ricovero ospedaliero o di prolungamento dell'ospedalizzazione.

Il numero totale di principi attivi indicati come sospetti nelle 805 segnalazioni è stato pari a 1019 (in una stessa scheda possono essere imputati uno o più farmaci). La classe farmacologica con il numero maggiore di segnalazioni è stata quella degli antineoplastici propriamente detti (ATC: L01), in cui le sottoclassi terapeutiche più rappresentate sono state gli inibitori della proteina chinasi (19,3%), i composti del platino (15%) e gli anticorpi monoclonali (13,2%). I principi attivi per i quali è stato riportato il più alto numero di segnalazioni sono stati: oxaliplatino (n=85), everolimus (n=56), fluorouracile (n=53) e bevacizumab (n=52). I dati sono in accordo con quelli nazionali che riportano infatti questi principi attivi tra i primi trenta per numero di segnalazioni.

Le segnalazioni del 2014 hanno evidenziato, in molti casi, delle associazioni farmaco-evento di interesse (per la novità, la frequenza o la gravità). Ad esempio, si può ricordare il caso di un paziente andato incontro a sordità neurosensoriale monolaterale in seguito alla somministrazione di dasatinib per il trattamento di leucemia mieloide cronica. L'evento non è noto e infatti nella scheda tecnica sono riportate come patologie dell'orecchio e del labirinto associate all'impiego del dasatinib solo il tinnito (reazione comune) e la vertigine (reazione non comune). Tuttavia,

l'impiego dell'imatinib, un inibitore delle tirosina chinasi della stessa classe del dasatinib, è stato associato, non comunemente, a patologie dell'orecchio e del labirinto quali vertigini, acufeni e perdita di udito. In letteratura sono stati, inoltre, riportati casi di disturbi neurosensoriali quali neurite ottica e sordità neurosensoriale causati da questo farmaco.

In accordo alla letteratura, sono state osservate nei pazienti trattati con bevacizumab diverse reazioni tromboemboliche arteriose gravi; in particolare, è stato riportato un caso con "aree di tipo ischemico in sede splenica", mentre in letteratura sono presenti solo due casi di infarto splenico nei quali il bevacizumab è stato indicato come potenziale causa. Molto frequenti sono state le reazioni infusionali, come quelle da composti del platino (n=66), da tassani (n=32) e da agenti biologici (n=19).

Infine, grazie alla prosecuzione del progetto di farmacovigilanza attiva sui farmaci anti-angiogenetici e il rischio osteonecrosi dei mascellari, sono continuate a pervenire numerose le segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari da farmaci in ambito oncologico (n=26), con un contributo significativo alle conoscenze sui fattori di rischio per questa emergente patologia iatrogena.

Vaccinovigilanza: analisi delle segnalazioni di sospetti eventi avversi nell'anno 2014

Di seguito viene presentata l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Sicilia nel 2014 durante il quale sono state inserite nella RNF 637 segnalazioni di sospette ADR dopo la vaccinazione (sono stati esclusi dall'analisi i casi di letteratura).

Rispetto agli anni precedenti, si è osservato un notevole incremento del numero delle segnalazioni (n=222 nel 2013 e n=126 nel 2012) anche a seguito dell'avvio del Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino", finanziato con fondi AIFA, a cui la Sicilia ha aderito nel 2013. Il progetto ha permesso la raccolta e l'inserimento nella RNF di sospette ADR descritte nei diari vaccinali e distribuiti ai genitori di bambini sottoposti a vaccinazione.

Esaminando le 637 schede di segnalazione, in 5 casi (0,8% del totale) è stato riportato un decesso dopo vaccinazione; sono state osservate 39 reazioni gravi (6,1%) e 495 ADR non gravi (77,7%). In 98 casi (15,4%) la gravità non è stata definita (tabella 8). La mancata attribuzione della gravità rappresenta un motivo di preoccupazione in quanto non consente la valutazione dei singoli casi che permette di verificare l'eventuale impatto di tali reazioni sulla sicurezza dei vaccini ritardando, altresì, la trasmissione delle segnalazioni al database europeo *Eudravigilance*, con conseguenti ripercussioni in termini sia regolatori che di salute pubblica. Va infine sottolineato come, non riuscire a classificare la gravità di ogni caso, rappresenti una carenza qualitativa importante della segnalazione stessa.

Tabella 8. Segnalazioni per gravità e ATC osservate in Sicilia nell'anno 2014

Classe Terapeutica	Decessi N (%)	Gravi N (%)	Non gravi N (%)	Non indicato N (%)	Totale segnalazioni da vaccini
Vaccini batterici (J07A)	5 (2,4)	18 (8,5)	149 (70,6)	39 (18,5)	211
Vaccini virali (J07B)	1 (0,2)	23 (5,2)	352 (80,0)	64 (14,5)	440
Vaccini batterici e virali in associazione (J07C)	0	22 (5,1)	351 (81,3)	59 (13,7)	432
Totale	5 (0,8)	39 (6,1)	495 (77,7)	98 (15,4)	637

La tabella 9 riporta il dettaglio delle ADR osservate per *System Organ Class (SOC)*.

Tabella 9. ADR suddivise per SOC

SOC	Decessi	Gravi	Non gravi	Non Indicato	Totale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	26	373	82	483
Disturbi psichiatrici	0	2	172	36	210
Patologie del sistema nervoso	2	19	89	13	123
Patologie gastrointestinali	0	12	51	9	72
Patologie gastrointestinali	0	12	51	9	72
Patologie vascolari	0	2	23	4	29
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	2	13	5	20
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	10	6	1	17
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0	4	8	0	12
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	4	4	2	11
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	7	1	9
Patologie cardiache	2	4	1	0	7
Infezioni ed infestazioni	1	1	4		6
Patologie dell'occhio	0	3	2	0	5
Esami diagnostici	0	1	1	0	2
Procedure mediche e chirurgiche	0	1	1	0	2
Disturbi del sistema immunitario	0	0	1	0	1
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	0	1	0	1
Patologie renali e urinarie	0	1	0	0	1
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0	0	1	0	1

Relativamente all'esito della reazione, in 460 casi è stato riportato, nella scheda di segnalazione, la risoluzione completa della sintomatologia; in 40 casi si è osservato il miglioramento della condizione; 9 pazienti non sono ancora guariti mentre in 4 segnalazioni è indicata la risoluzione con postumi. In 4 casi l'esito indicato è il decesso del paziente, il restante decesso osservato è "non dovuto al farmaco". L'esito è riportato come "non disponibile" in 119 casi mentre, nelle schede di segnalazioni restanti, non è stato compilato il campo "esito".

Per ognuna delle segnalazioni pervenute è stato valutato il *causality assessment* mediante l'applicazione dell'algoritmo OMS per i vaccini. Inoltre, è stato predisposto un *feed-back* di ritorno inviato, tramite il responsabile di farmacovigilanza locale, all'operatore sanitario che ha compilato la scheda di segnalazione di ADR.

Il maggior numero di segnalazioni è pervenuto dall'ASP di Messina, seguita dalle ASP di Enna e Ragusa (tabella 10).

Tabella 10. Distribuzione delle segnalazioni per Azienda Sanitaria

Azienda segnalatrice	Schede inserite nella RNF
ASP Messina	169
ASP Enna	121
ASP Ragusa	119
ASP Siracusa	111
ASP Catania	48
ASP Caltanissetta	21
AOU Policlinico di Messina	16
ASP Palermo	10
ASP Agrigento	7
Centro Regionale FV Sicilia	5
AOU Policlinico - V. Emanuele di Catania	4
ASP Trapani	3
AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	3
Totale	637

Analogamente a quanto riscontrato negli anni precedenti, oltre metà delle segnalazioni sono pervenute da Operatori Sanitari dei Distretti o dei centri vaccinali, inclusi nella categoria “altro”, o dagli specialisti; il dettaglio dei segnalatori è riportato nella tabella 11.

Tabella 11. Distribuzione delle segnalazioni per fonte

Fonte	Numero di segnalazioni
Altro	361
Specialista	206
Medico ospedaliero	42
Medico di medicina generale	12
Pediatra di libera scelta	6
Infermiere	4
Farmacista	3
Non definito	2
Azienda farmaceutica	1

In relazione all'età, 572 segnalazioni (89,8%) hanno riguardato i bambini fino a 11 anni, 14 gli adolescenti (2,2%), 19 (3,0%) gli adulti e 21 (3,3%) gli anziani; in 11 schede di segnalazione non è stata riportata l'età del soggetto vaccinato (tabella 9).

Tabella 12. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e per sesso

Fascia di età	Segnalazioni		
	Numero	Femmina	Maschio
Meno di 1 mese	0	0	0
Da 1 mese a 2 anni	533	237	296
Da 2 a 11 anni	39	27	12
Da 12 a 17 anni	14	7	7
Da 18 a 64 anni	19	8	11
Da 65 anni	21	9	12
Età non indicata	11	3	8
Totale	637	291	346

Descrizione dei casi ad esito fatale

Le segnalazioni di casi ad esito fatale (n=5) hanno riguardato vaccini antinfluenzali (tabella 13).

Tabella 13. Casi con esito fatale

ADR	Vaccino sospetto	Età del paziente	Sesso
Dolore toracico precordiale, perdita di coscienza, decesso imminente	Fluad	68 anni	M
Dispnea da sforzo, ischemia cardiaca	Fluad	87 anni	F
Arresto cardiaco	Intanza	78 anni	M
Bronchite, febbre	Fluad	90 anni	F
Trombosi cerebrale, ictus ischemico	Intanza, Pneumovax	90 anni	M

Tali segnalazioni riguardano soggetti anziani affetti da pluripatologie ed in politerapia e già aventi rischio cardiovascolare (in trattamento con farmaci antiipertensivi, ipolipidemizzanti, ipoglicemizzanti, antiaggreganti) e, in quanto tali, eleggibili alla vaccinazione, secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014.

A seguito dell'inserimento nella RNF di altre segnalazioni italiane di sospetto decesso dopo vaccinazione, in data 27/11/2014, l'Ufficio Qualità dei Prodotti dell'AIFA ha disposto il divieto di utilizzo di due lotti di Fluad. Il provvedimento ha creato un evento mediatico e psicosi generale che ha avuto l'effetto di far drammaticamente crollare il numero delle vaccinazioni antinfluenzali effettuate in tutta Italia. La questione è stata discussa a livello europeo al Comitato per la Valutazione dei Rischi e la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA il quale ha concluso che non vi è alcuna prova di una relazione causale tra gli eventi fatali riportati in Italia e la somministrazione del vaccino antinfluenzale Fluad.

Analisi dei segnali-vaccinazione HPV

Nel corso del 2014 la Sicilia, deputata al controllo della sicurezza dei vaccini contro il Papilloma Virus per tutta l'Italia, ha analizzato il potenziale segnale di sicurezza HPV/eventi demielinizzanti. I casi riportati nella RNF sono stati attentamente valutati e discussi collegialmente con il gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini, composto da rappresentanti dell'AIFA, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Ministero della Salute e delle Regioni. Il gruppo di lavoro ha ritenuto che al momento è solo necessaria una maggiore attenzione da parte dei medici vaccinatori, nella fase della raccolta anamnestica, a sintomi pre-esistenti in quanto la vaccinazione potrebbe accelerare l'insorgenza della malattia demielinizzante. Inoltre, le segnalazioni italiane sono in linea con i risultati dell'articolo di Langer-Gould A, e coll. (JAMA Neurol. 2014;71:1506-1513), nel quale è stato osservato, in pazienti di età inferiore ai 50 anni, un aumento del rischio di insorgenza di sclerosi multipla e di malattie correlate solo nei primi 30 giorni dopo la somministrazione di qualsiasi tipo di vaccino (OR, 2.32; 95% IC, 1.18-4.57). Poiché tale associazione non è risultata statisticamente significativa dopo i 30 giorni dalla vaccinazione (OR, 1.57; 95% IC, 0.96-2.58) è stato ipotizzato dai ricercatori che la vaccinazione potrebbe accelerare, come fattore promotore, tramite un meccanismo simile a quello indotto dalle infezioni, la comparsa di sintomi già pre-esistenti in soggetti che sarebbero già affetti da sclerosi multipla o da altre sindromi demielinizzanti, ma nei quali i sintomi non si siano ancora manifestati.

Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino"

Un cospicuo numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino, inserite nella RNF, sono state raccolte, nel 2014, durante il progetto.

Con l'entrata in vigore in Europa della nuova legislazione sulla farmacovigilanza, volta ad aumentare il coinvolgimento dei cittadini nei sistemi di segnalazione, è stata valutata l'opportunità di utilizzare strumenti alternativi sia alla segnalazione su carta che a quella su *web*.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto ha proposto una serie di interventi mirati a incentivare sia la segnalazione online che la partecipazione dei genitori nel sistema di segnalazione di eventi avversi dopo vaccinazione ed ha promosso e coordinato il Progetto interregionale "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino".

La prima fase del progetto ha previsto la creazione, in alcune Regioni, di una piattaforma web (www.vaccinovigilanza.it) per l'invio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino via internet. Nel corso della seconda fase è stato invece previsto un intervento di farmacovigilanza attiva con il coinvolgimento dei genitori, mediato dal personale sanitario operante nei centri vaccinali, nel sistema di segnalazione spontanea. Questa fase ha visto coinvolte sette Regioni, tra cui la Sicilia, ove hanno aderito tutte ASP, ad eccezione dell'ASP di Catania, con un Centro vaccinale selezionato per ASP in base alla numerosità di nati (200-400 anno).

L'obiettivo del progetto è stato favorire e facilitare la partecipazione dei genitori alla sorveglianza sugli eventi avversi da vaccini proponendo una procedura operativa che potesse essere utilizzata

nei centri vaccinali anche a termine del progetto stesso con il fine ultimo di migliorarne le conoscenze sul profilo di sicurezza dei vaccini.

La raccolta dei dati è stata realizzata attraverso la consegna, da parte dell'operatore sanitario, ai genitori di tutti i bambini che effettuavano una vaccinazione nei primi 15 mesi di vita (secondo i calendari vaccinali delle Regioni partecipanti), di un diario vaccinale per la sorveglianza dei sospetti eventi avversi delle vaccinazioni.

Il diario vaccinale era diviso in due sezioni: la prima veniva compilata dall'operatore sanitario con i dati del vaccinato ed il vaccino somministrato (nome vaccino, dose, lotto, sede e data di somministrazione), la seconda sezione permetteva al genitore di descrivere gli eventuali eventi avversi avvenuti nei giorni successivi alla vaccinazione. Per facilitare la compilazione da parte del genitore, questa seconda sezione era a sua volta suddivisa in due parti che riportavano alcuni eventi avversi frequenti associati alla vaccinazione tra cui reazioni locali in sede di somministrazione (dolore, gonfiore, rossore) e reazioni generali (febbre, agitazione, irritabilità, pianto persistente, mal di testa). Per definire la gravità della reazione avversa è stato chiesto se il bambino in seguito all'evento segnalato fosse stato visitato dal pediatra o da uno specialista, se fosse stato necessario somministrare dei farmaci e infine se l'evento avverso si fosse o meno risolto. Al termine della compilazione il genitore doveva riconsegnare il diario vaccinale direttamente al distretto in occasione della vaccinazione successiva o inviandolo per fax o via e-mail. È stato richiesto di riportare il diario vaccinale anche nel caso in cui non si fosse manifestato nessun evento avverso. Le schede raccolte sono state valutate dal Responsabile del Servizio di Prevenzione ed inviate al Responsabile di Farmacovigilanza per l'inserimento nella RNF.

Il protocollo prevedeva una fase pilota della durata di tre mesi, con inizio il 1 novembre 2013, durante la quale i diari vaccinali sono stati consegnati ai genitori e raccolti nei distretti; la sola raccolta di tali diari è proseguita per altri 90 giorni. Non era prevista la segnalazione di eventi avversi verificatisi prima dell'inizio dello studio.

Il progetto ha permesso di raccogliere importanti informazioni inerenti le vaccinazioni somministrate, secondo i calendari vaccinali delle regioni partecipanti, nei primi 15 mesi di vita del bambino. Dall'analisi dei dati raccolti risulta che, per la maggior parte, sono avvenute reazioni di grado lieve come ipertensione inferiore ai 39.5°C, episodi di agitazione, irritabilità, sonnolenza o reazioni localizzate nella sede di somministrazione. La manifestazione di eventi gravi è stata ridotta e si è trattato soprattutto di casi di febbre al di sopra dei 39.5°C; non sono state riportate reazioni avverse gravi come casi di interessamento neurologico rilevanti, i postumi permanenti e casi con pericolo di vita.

Segnalazioni di sospette ADR dai registri di monitoraggio AIFA

L'analisi dei Registri di monitoraggio AIFA, effettuata dagli Approvatori Regionali (istituzionalmente preposti all'abilitazione delle strutture alla prescrizione dei medicinali sottoposti a monitoraggio) nel mese di maggio 2015, ha evidenziato la presenza di 198 casi di trattamenti chiusi per tossicità. Tale dato è stato reso noto ai Responsabili di Farmacovigilanza delle rispettive strutture d'appartenenza al fine di verificarne l'effettivo inserimento nella RNF. Ciò ha permesso di recuperare 96 segnalazioni di sospetta ADR (tabella 14).

Tabella 14. Trattamenti chiusi per tossicità – ADR segnalate

Specialità medicinale	Patologia	Struttura Sanitaria	Gravità	ADR
Revlimid	Mieloma multiplo	P.O. Sant'Elia	Grave	Tossicità midollare
Revlimid	Mieloma multiplo	P.O. Sant'Elia	Grave	Eruzione cutanea
Vidaza	Sindrome mielodisplastica	P.O. Sant'Elia	Grave	Citopenia
Thalidomide	Mieloma multiplo in prima linea- Regime VTD secondo I. 648/96	P.O. Sant'Elia	Grave	Neurotossicità
Thalidomide	Mieloma multiplo	P.O. Sant'Elia	Grave	Tossicità cutanea
Velcade	Mieloma multiplo esordio	P.O. Sant'Elia	Grave	Neutropenia - piressia
Afinitor	Carcinoma renale	P.O. Vittorio Emanuele (Gela)	Grave	Polmonite non infettiva di grado 4°
Revlimid	Mieloma multiplo	Humanitas CT	Non grave	Dolore addominale
Avastin	Carcinoma mammario	Humanitas CT	Non grave	Proteinuria
Avastin	Carcinoma mammario	Humanitas CT	Non grave	Proteinuria
Erbix	Carcinoma colon retto	Humanitas CT	Non grave	Reazione allergica
Erbix	Carcinoma colon retto	Humanitas CT	Non grave	Eritema, dispnea, glossite, febbre
Sutent	Carcinoma rettale	Humanitas CT	Grave	Stomatite, diarrea, ipotensione, dispnea, edema periorbitale
Tarceva	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	Humanitas CT	Non grave	Astenia, dispnea, appetito ridotto
Tyverb	Carcinoma mammario erb2+	Humanitas CT	Non grave	Nausea, vomito, diarrea profusa, ipotensione
Tyverb	Carcinoma mammario erb2+	Humanitas CT	Non grave	Prurito, eritema sistemico
Halaven	Carcinoma Mammario	P.O. Gravina S. Pietro Caltagirone	Grave	Vomito, tossicità epatica
Revlimid	Mieloma multiplo	P.O. Gravina S. Pietro Caltagirone	Grave	Ischemia cerebrale
Afinitor	Carcinoma renale	IOM	Non grave	Piastrinopenia

Specialità medicinale	Patologia	Struttura Sanitaria	Gravità	ADR
Nexavar	Carcinoma renale	IOM	Non grave	Eritema
Erbix	Carcinoma colon retto	IOM	Grave	Reazione allergica con broncospasmo
Sutent	Carcinoma renale	IOM	Non grave	Anemia e piastrinopenia
Jevtana	Carcinoma prostatico	Casa di Cura Musumeci Gecas	Non grave	Diarrea, tossicità cutanea di III grado
Erbix	Carcinoma colon retto	Casa di Cura Musumeci Gecas	Grave	Neutropenia febbrile
Erbix	Carcinoma colon retto	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Ipomagnesiemia
Thalidomide	Mieloma multiplo	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Neuropatia periferica
Erbix	Carcinoma del colon retto	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Dispnea, tinnito, incontinenza
Mabthera	Linfoma non Hodgkin L. 648/96	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Non grave	Brividi,eruzione cutanea-reazione da inf.
Mabthera	Linfoma non Hodgkin L. 648/96	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Non grave	Neutropenia tardiva
Votrient	Carcinoma renale	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Aumento transaminasi
Yervoy	Melanoma	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Tosse, ipertensione
Zelboraf	Melanoma	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Artralgia, carcinoma spinocellulare
Ebitux	Carcinoma del colon retto	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Eruzione cutanea
Afinitor	Carcinoma renale	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Disfagia, anemia, mucosite
Sutent	Carcinoma renale	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Neutropenia, mucosite, nausea, vomito, eruzione cutanea, trombocitopenia, neutropenia
Tarceva	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Malessere vertigine, appetito ridotto
Yervoy	Melanoma	A.O.U. Policlinico P. Giaccone	Grave	Disfagia,ipertensione, malessere, nausea

Specialità medicinale	Patologia	Struttura Sanitaria	Gravità	ADR
Lucentis	Edema maculare diabetico	A.O. Cannizzaro	Non grave	Abrasione corneale
Lucentis	Edema maculare diabetico	A.O. Cannizzaro	Non grave	Abrasione corneale
Afinitor	Carcinoma mammario	Casa di cura La Maddalena	Grave	Insufficienza respiratoria, mucosite, polmonite
Erbix	Carcinoma colon retto	Casa di cura La Maddalena	Non grave	Follicolite, mucosite
Zelboraf	Melanoma	Casa di cura Torino	Non grave	Dispnea, eritema, edema della faccia, prurito
Avastin	Carcinoma colon retto	P.O. Umberto I Enna	Grave	Edema ed eritema all'arto inf. sx
Erbix	Carcinoma del colon	P.O. Umberto I Enna	Grave	Diarrea, eruzione cutanea, prurito
Revlimid	Mieloma multiplo	OMPA (RG)	Non grave	Orticaria
Revlimid	Mieloma multiplo	OMPA (RG)	Non definito	Trombocitopenia
Revlimid	Mieloma multiplo	OMPA (RG)	Non grave	Vasculite arti inferiori
Erbix	Carcinoma del colon retto	OMPA (RG)	Grave	Dermatite acneiforme
Sprycel	LMC con Resistenza o intolleranza ad imatinib	OMPA (RG)	Non grave	Diarrea, nausea
Avastin	Carcinoma del colon retto	San Raffaele Giglio Cefalù	Non grave	Proteinuria
Revlimid	Mieloma multiplo	San Raffaele Giglio Cefalù	Non grave	Anemia, piastrinopenia, trombocitopenia
Jevtana	Carcinoma prostatico castrazione resistente	San Raffaele Giglio Cefalù	Grave	Insufficienza cardiaca, dispnea, edema periferico
Afinitor	Carcinoma mammario	ARNAS Garibaldi	Grave	Diarrea, dispnea, iperglicemia
Sutent	Carcinoma renale	ARNAS Garibaldi	Grave	Astenia, stomatite
Avastin	Carcinoma colon retto	ARNAS Garibaldi	Grave	Embolia polmonare, infarto polmonare
Avastin	Carcinoma colon retto	ARNAS Garibaldi	Grave	Ipertensione di grado 3
Avastin	Carcinoma colon retto	ARNAS Garibaldi	Grave	Trombosi venosa profonda
Avastin	Carcinoma colon retto	ARNAS Garibaldi	Grave	Emorragia, bruciore e tenesmo rettale
Javlor	Carcinoma a cellule transazionali del tratto uroteliale	ARNAS Garibaldi	Grave	Astenia, diarrea, iperpiressia, insufficienza renale
Votrient	Carcinoma renale	Umberto I (Sr)	Non definito	Dolore anale, senso di pesantezza, rettoraggia
Votrient	Carcinoma renale	Umberto I (Sr)	Grave	Epatotossicità
Votrient	Carcinoma renale	Umberto I (Sr)	Grave	Lesione renale acuta
Avastin	Carcinoma colon retto	Umberto I (Sr)	Non grave	Crisi ipertensive
Avastin	Carcinoma mammario	Umberto I (Sr)	Non grave	Dolore addominale, crisi ipertensiva, tachicardia
Avastin	Carcinoma mammario	Umberto I (Sr)	Non grave	Epistassi, crisi ipertensiva, rettoraggia

Specialità medicinale	Patologia	Struttura Sanitaria	Gravità	ADR
Avastin	Carcinoma colon retto	Umberto I (Sr)	Non grave	Crisi ipertensiva, persistente, epistassi
Erbitux	Carcinoma colon retto	Umberto I (Sr)	Non grave	Crisi ipertensiva, tachicardia, prurito, dolori addominali
Erbitux	Carcinoma colon retto	Umberto I (Sr)	Grave	BAV complicato da shock ipovolemico
Sativex	Spasticità da sclerosi multipla	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Capogiro, insonnia
Sativex	Spasticità da sclerosi multipla	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non definito	Disturbo cognitivo
Sativex	Spasticità da sclerosi multipla	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Ansia, irrequietezza, vertigine
Sativex	Spasticità da sclerosi multipla	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Vertigine
Esbriet	Fibrosi polmonare	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Eruzione cutanea
Esbriet	Fibrosi polmonare	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Diarrea, prurito, gonfiore, aumento di transaminasi
Esbriet	Fibrosi polmonare	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Nausea
Esbriet	Fibrosi polmonare	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Rush cutaneo diffuso
Esbriet	Fibrosi polmonare	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Diarrea, dolore addominale e nausea
Zytiga	Carcinoma della prostata	A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Grave	Fibrillazione atriale, infarto
Afinitor		A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele	Non grave	Mucosite orale G3 e rush cutaneo

Specialità medicinale	Patologia	Struttura Sanitaria	Gravità	ADR
Sutent	Carcinoma renale	ARNAS Civico	Non grave	Eritema, mucosite, orticaria al volto
Thalidomide	Mieloma	ARNAS Civico	Non grave	Eczema dolente agli arti inferiori
Xgeva	Metastasi ossee da tumori solidi	ARNAS Civico	Non grave	Astenia, dolore agli arti
Tarceva	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	ARNAS Civico	Non grave	Astenia, diarrea, dispnea, dolore addominale
Toctino	Eczema cronico	ARNAS Civico	Non grave	Eczema, cefalea
Votrient	Carcinoma renale	ARNAS Civico	Grave	Accidente cerebrovascolare
Toctino	Eczema cronico	ARNAS Civico	Non grave	Aumento dei valori di colesterolo e trigliceridi
Erbitux	Carcinoma colon retto	ARNAS Civico	Non grave	Diarrea profusa, astenia
Afinitor	Carcinoma mammario	ARNAS Civico	Non grave	Edema, prurito, infiammazione faringea
Esbriet	Fibrosi polmonare	ISMETT	Grave	Stato confusionale, cefalea, attacco ischemico transitorio
Avastin	Carcinoma colon retto	A.O. Sant'Antonio Abate (Tp)	Grave	Spasmi muscolari - parestesia
Revlimid	Mieloma Multiplo	A.O.R. Villa Sofia -Cervello	Non grave	Edema della faccia, prurito
Afinitor	Carcinoma mammario	ASP Messina	Non grave	Gastrite
Erbitux	Carcinoma colon retto	ASP Messina	Non grave	Tossicità cutanea G3 al volto, G2 al tronco
Erbitux	Carcinoma colon retto	ASP Messina	Non grave	Tossicità cutanea G3
Avastin	Carcinoma colon retto	ASP Messina	Grave	Trombosi venosa profonda
Alimta	Adenocarcinoma del polmone	A.O.R. Papardo-Piemonte	Non grave	Astenia, diarrea, trombocitopenia

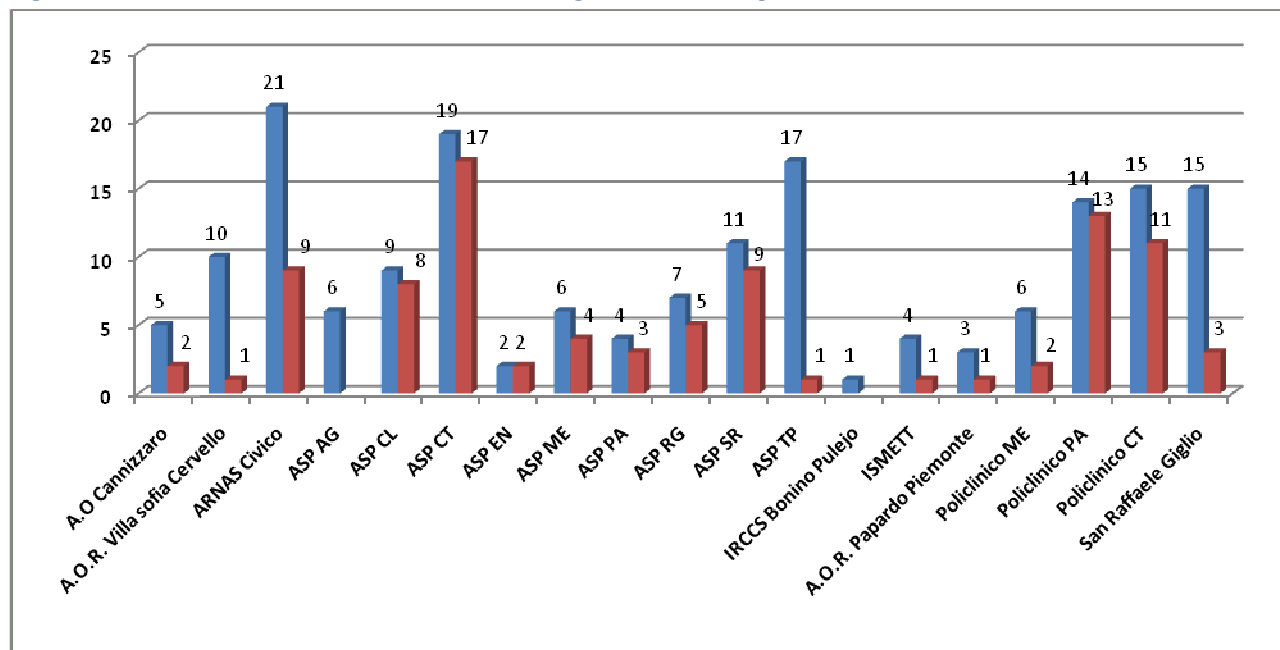
Per ciascuna Azienda Sanitaria sono stati confrontati il numero di trattamenti chiusi per tossicità (in blu) con le segnalazioni inserite, a seguito del sollecito, nella RNF (in rosso).

Il disallineamento è dovuto al fatto che alcune ADR erano già state inserite nella RNF, tranne che nel caso dell'ASP di Agrigento (che non ha fornito alcun report).

In altri casi il trattamento è stato erroneamente chiuso per tossicità ed è stata pertanto richiesta la rettifica ad AIFA (figura 3).

Le restanti segnalazioni mancanti sono attualmente in fase di recupero attraverso i Responsabili delle Unità Operative coinvolte.

Figura 3. Confronto fra trattamenti chiusi su Registro AIFA e segnalazioni inserite RNF



La medesima analisi è stata effettuata nel 2014 sui trattamenti chiusi per tossicità in pazienti trattati con i Nuovi Anticoagulanti Orali. In questo caso, è stato richiesto all'AIFA di fornire il nominativo del clinico registrato sulla piattaforma che aveva chiuso il trattamento per tossicità senza però aver compilato la scheda di segnalazione di sospetta ADR.

Le segnalazioni sono state pertanto richieste direttamente ai prescrittori, consentendo l'inserimento nella RNF di 35 sospette ADR.

Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse attribuite a farmaci equivalenti e biosimilari

Nel 2014, è stato osservato in Sicilia un anomalo incremento delle segnalazioni di sospette ADR inerenti farmaci equivalenti e biosimilari inclusi nell'elenco dei medicinali A-PHT.

Sono state confrontate le segnalazioni inserite nella RNF nel periodo compreso tra il 1° marzo 2014 e il 28 febbraio 2015 (periodo di avvio in Sicilia della Distribuzione Per conto dei medicinali A PHT) con quelle dello stesso periodo dell'anno precedente, escludendo dall'analisi le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo senza specificare la Specialità Medicinale. In totale, sono state inserite nella RNF 634 segnalazioni relative a farmaci equivalenti e biosimilari, a fronte delle 151 segnalazioni inserite nello stesso periodo dell'anno precedente (tabella 15). Viceversa, le segnalazioni relative ai corrispondenti farmaci *originator* sono state 58 nel periodo in analisi contro le 35 osservate nell'anno precedente (tabella 16). Nel complesso, le segnalazioni hanno riguardato 16 farmaci di cui 3 biosimilari (epoetina alfa, epoetina zeta e filgrastim) e 13 equivalenti. La maggior parte delle segnalazioni ha riguardato principi attivi soggetti alla Distribuzione Per Conto (DPC) e/o aggiudicati in gara regionale. I principi attivi principalmente imputati sono stati clopidogrel (n=247), da leflunomide (n=76) e quetiapina (n=74).

Tabella 15. Segnalazioni in Sicilia di farmaci equivalenti e biosimilari presenti in DPC

PRINCIPIO ATTIVO	01/03/13 - 28/02/2014	01/03/14 - 28/02/15
Clopidogrel	5	247
Leflunomide	11	76
Quetiapina	16	74
Olanzapina	13	57
Clozapina	17	32
Risperidone	7	29
Bicalutamide	8	28
Filgrastim	11	18
Micofenolato mofetile	28	16
Capecitabina	2	16
Epoetina Zeta	17	12
Donepezil	3	9
Memantina	-	8
Epoetina Alfa	12	7
Tacrolimus	-	4
Octreotide	1	1
TOTALE	151	634

Tabella 16. Segnalazioni in Sicilia di farmaci *originator* contenenti i principi attivi riportati in tabella 15

PRINCIPIO ATTIVO (Originator)	Periodo 1/03/13- 28/02/2014	Periodo 1/03/14- 28/02/15
clopidogrel (Plavix)	1	5
micofenolato m (Cellcept)	2	
filgrastim (Granulokine)	1	-
bicalutamide (Casodex)	-	-
clozapina (Leponex)	-	-
leflunomide (Arava)	2	-
epoetina Alfa (Eprex)	-	5
olanzapina (Zyprexa)	1	2
quetiapina (Seroquel)	1	6
capecitabina (Xeloda)	22	25
risperidone (Risperdal)	1	14
donepezil (Memac)	2	-
octreotide (Sandostatina)	1	1
tacrolimus (Prograf)	1	-
memantina (Ebixa)	-	-
Totale	35	58

Le segnalazioni della regione Sicilia relative alle specialità equivalenti indicate rappresentano circa il 35% di tutte le ADR riportate per le stesse molecole nel medesimo periodo in Italia, con percentuali più elevate per leflunomide (52.8% del totale nazionale), risperidone (47.5%) e clopidogrel (45.7%).

La suddetta analisi dimostra come, a seguito delle recenti disposizioni regionali relative alla DPC dei farmaci a brevetto scaduto, si stia generando un *bias* nel Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. Questo effetto distorsivo dovrà essere tenuto presente, a livello regionale, nazionale ed europeo nella valutazione degli aspetti di sicurezza dei farmaci a brevetto scaduto considerati in questa analisi.

A tal proposito, l'AIFA ha pubblicato in data 17 settembre 2014 una comunicazione inerente l'andamento delle segnalazioni di sospette ADR da medicinali equivalenti e biosimilari nella quale ha rilevato che tale tipologia di segnalazioni è stata effettuata *“da medici che non avevano mai segnalato una reazione avversa prima del 2014 e da Regioni in cui sono stati stipulati accordi attraverso i quali sostanzialmente il farmacista è autorizzato a non sostituire il prodotto originator con l'equivalente o biosimilare a patto che il paziente sia intollerante a quest'ultimo e che ciò sia dimostrato dall'inserimento nella RNF dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa”*.

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali: attività 2013-2014

Il Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali, opera all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Presidio "Gaspare Rodolico" di Catania. Tramite un *call center* appositamente istituito, il Centro offre consulenze ed informazioni sui rischi e sugli effetti tossici associati alla somministrazione di farmaci e di prodotti a base di erbe medicinali ed integratori alimentari durante la gravidanza e l'allattamento. È prevista la compilazione di una cartella clinica e, tramite un'intervista tossicologica, gli operatori del servizio sono in grado di evidenziare eventuali fattori di rischio legati non soltanto all'esposizione farmacologica, ma anche eventualmente attribuibili ad esposizioni lavorative, ambientali o a sostanze di uso voluttuario. Il Centro effettua consulenze preventive (scegliendo la terapia più adatta per la patologia di base) o prospettiche (nel caso di esposizione già avvenuta in gravidanza o in corso di allattamento).

Ad ogni chiamata l'operatore, sulla base di quanto riportato nella letteratura scientifica, definisce la classe di rischio dei farmaci assunti dalla paziente secondo la classificazione A B C D X, redatta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il rischio di tossicità embrio-fetale, valuta l'effettivo rischio teratogeno e la necessità di eventuali approfondimenti diagnostici, consigliando la sospensione o il proseguimento della terapia in studio. Per le consulenze richieste da medici o altri Operatori Sanitari fa seguito l'invio, per posta elettronica, di un referto scritto. Per le richieste provenienti dai cittadini la consulenza viene effettuata telefonicamente e prevede l'invio del referto al medico di riferimento solo su richiesta della paziente. Tre mesi dopo la data presunta del parto, la paziente viene ricontattata per fornire i dati di *follow-up* (ad esempio l'esito della gravidanza) e i dati neonatali da inserire in un database per valutazioni statistiche ed epidemiologiche. Nel corso del biennio 2013/2014 il 15% delle consulenze sono state richieste dagli Operatori Sanitari mentre il restante 85% ha riguardato le pazienti o i loro familiari (figura 4). nel periodo in esame è stato riscontrato un significativo aumento del numero di consulenze effettuate rispetto al triennio precedente 2010-2012 (259 vs. 139). Il 49% delle consulenze ha riguardato quesiti di tipo prospettico, cioè richiesti in seguito dell'assunzione di farmaci, mentre il 51% ha riguardato quesiti di tipo preventivo, richiesti in previsione dell'assunzione di un farmaco (figura 5).

Figura 4. Consulenze effettuate nel biennio 2013/2014

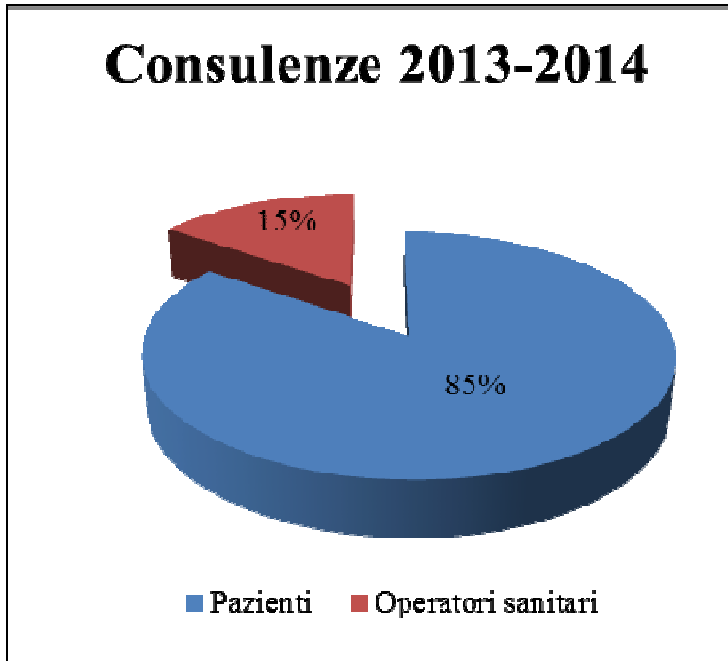
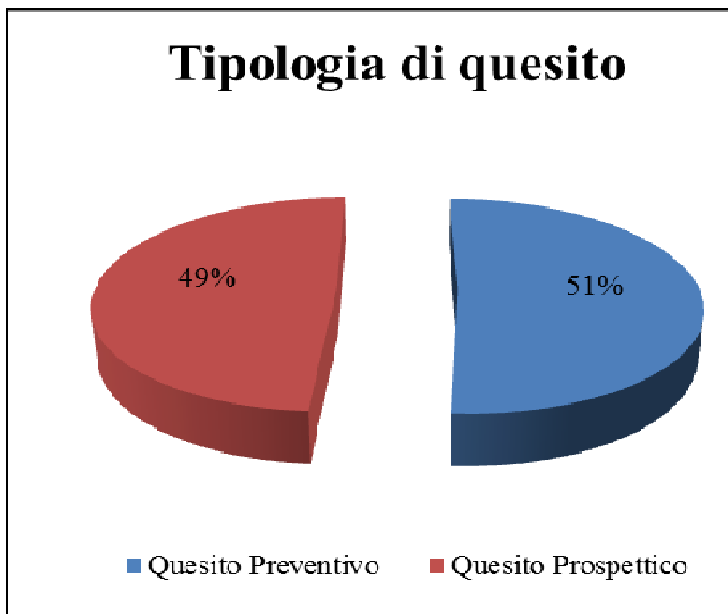
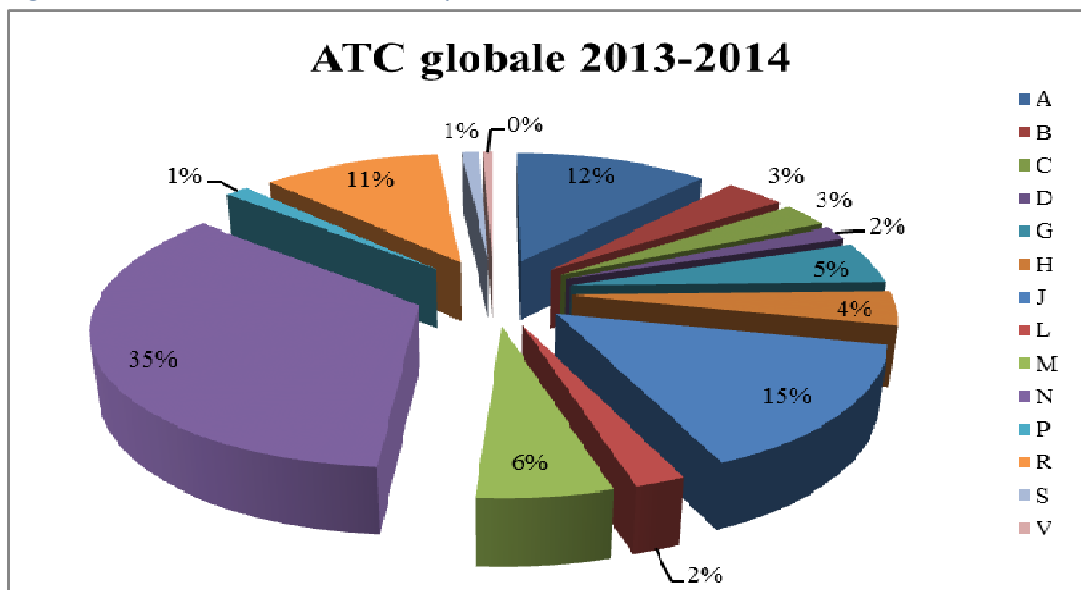


Figura 5. Tipologia di quesiti



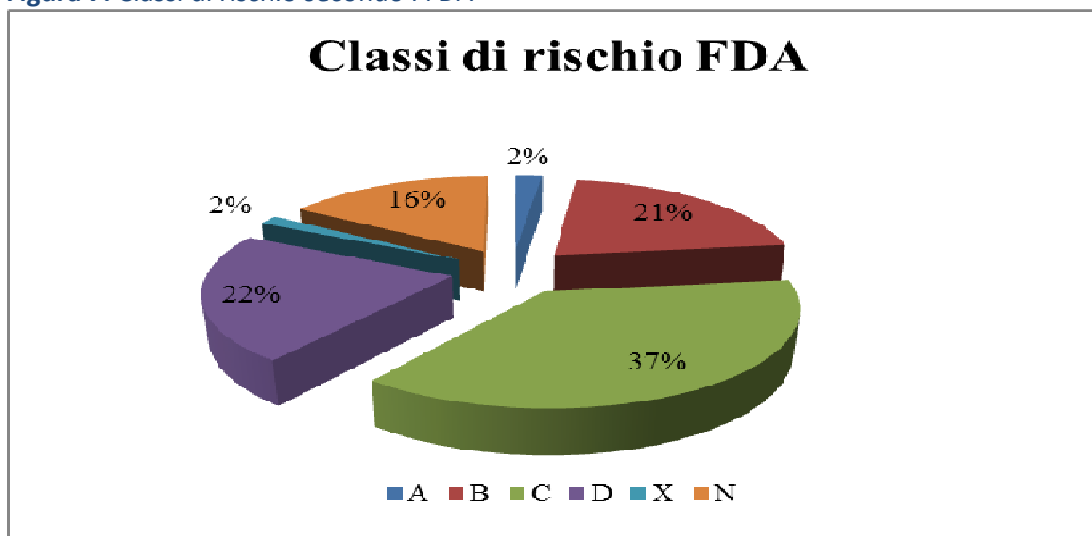
Secondo la classificazione ATC, la categoria maggiormente oggetto di consulenza è stata la N (Sistema Nervoso) con una percentuale del 35%, seguita dalla J (Antinfettivi generali per uso sistemico) con il 15%, e dalla A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 12% (figura 6).

Figura 6. Consulenze richieste divise per Classificazione ATC



Dall'analisi dei dati registrati è emerso che la classe di rischio maggiormente rappresentata, secondo la classificazione FDA (box 2), è stata la C con una percentuale pari al 37%, seguita dalla classe D con il 22%, dalla B con il 21%, dalla X con il 2% e dalla A con il 2%; nel 16% dei casi non è stato possibile determinare la classe di rischio di appartenenza (figura 7).

Figura 7. Classi di rischio secondo l'FDA



BOX 2. Classi di rischio dei farmaci secondo la FDA

Definizione del fattore di rischio A: studi controllati sulle donne non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre (e non ci sono evidenze di rischio nei trimestri successivi) e la possibilità di un danno fetale appare remoto.

Definizione del fattore di rischio B: studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato alcun rischio fetale ma non esistono studi controllati sulla donna gravida, oppure studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato effetti avversi (esclusa una riduzione della fertilità) che non sono stati confermati in studi controllati sulla donna nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio fetale nei trimestri successivi).

Definizione del fattore di rischio C: studi sull'animale hanno rivelato effetti avversi sul feto (teratogeni, embriocidi, o di altro tipo), ma non esistono studi controllati sull'uomo e/o sull'animale. Il farmaco deve essere somministrato solo se i potenziali benefici giustificano il rischio sul feto.

Definizione del fattore di rischio D: esiste un'evidenza positiva di rischio per il feto umano, ma il beneficio derivante dall'uso nelle donne gravide può essere accettabile nonostante il rischio (per esempio, se il farmaco è necessario in una situazione che mette a repentaglio la vita della donna o per una grave malattia per la quale altri farmaci più sicuri non possono essere usati o sono inefficaci).

Definizione del fattore di rischio X: studi sull'animale o sull'uomo hanno dimostrato anomalie fetali e/o esiste l'evidenza di rischio fetale basato sull'esperienza umana. Inoltre, il rischio dell'uso del farmaco in donne gravide supera chiaramente ogni possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne che sono o possono divenire gravide.

Progetti di Farmacovigilanza Attiva finanziati con fondi AIFA

La Regione Sicilia, nell'ambito delle attività inerenti la farmacovigilanza attiva, ha finanziato diversi progetti allo scopo di aumentare il tasso di segnalazione di Reazioni Avverse da Farmaci, promuovendo in tal modo la diffusione della cultura della farmacovigilanza tra gli Operatori Sanitari e aumentando le nozioni circa il profilo di sicurezza dei medicinali.

Attualmente sono attivi in Sicilia 13 progetti regionali e 2 progetti multiregionali di seguito brevemente descritti.

Segnalazione e catalogazione in rete degli eventi avversi da farmaci in oncologia

Responsabile Scientifico: Dr. Francesco Ferrà, Direttore Divisione Oncologia Medica, Ospedale "S. Vincenzo" di Taormina

Il progetto, della durata di due anni, ha previsto il coinvolgimento delle divisioni oncologiche di 20 strutture ospedaliere uniformemente dislocate su tutto il territorio regionale. Nelle fasi iniziali del progetto è stato realizzato un corso di formazione e addestramento degli Operatori Sanitari coinvolti finalizzato all'acquisizione di specifiche competenze in materia di farmacovigilanza, all'apprendimento delle procedure di segnalazione e alla gestione ed elaborazione delle ADR identificate. Attraverso la creazione di una rete informatizzata per la raccolta delle segnalazioni, le ADR identificate nei diversi Centri sono state raccolte e catalogate in un database regionale condiviso. Ciò ha permesso in primo luogo di aumentare il tasso di segnalazione di ADR in ambito oncologico, garantendo al contempo una più appropriata conoscenza e aderenza prescrittiva delle terapie antitumorali ed una maggiore sensibilità da parte del personale dei Centri partecipanti nei confronti del profilo di sicurezza dei farmaci oncologici.

Nel periodo compreso tra marzo 2014 e gennaio 2015 sono state identificate e segnalate 486 ADR da farmaci utilizzati in oncologia, 177 delle quali sono risultate gravi. Il Centro Coordinatore ha realizzato due newsletter di aggiornamento tramite le quali i Centri partecipanti sono stati informati circa lo stato di avanzamento del progetto.

Progetto formativo rivolto alle famiglie di bambini trapiantati in terapia con farmaci immunosoppressori, al personale infermieristico sia ospedaliero che domiciliare dedicato alla loro assistenza ed ai pediatri di libera scelta

Responsabile Scientifico: Dr.ssa Piera Polidori, Direttore Farmacia Clinica e Sabrina Egman, Coordinatore Infermieristico ISMETT – Palermo

L'obiettivo principale del progetto è consistito nel migliorare le conoscenze relative alla terapia immunosoppressiva da parte del personale infermieristico, dei pazienti e delle loro famiglie. Nello specifico, sono state create delle schede informative sui farmaci normalmente prescritti ai bambini trapiantati. Tali schede sono state messe a disposizione del personale infermieristico e delle famiglie dei pazienti. Alla fine del progetto, tutto il materiale informativo è stato raccolto e pubblicato in una brochure con consigli generali sul buon uso dei farmaci.

Inoltre, il progetto ha previsto la realizzazione di un corso FAD ed un corso residenziale sui trapianti e le terapie correlate, rivolti ai familiari dei pazienti, al personale infermieristico e ai Pediatri di Libera Scelta.

Monitoraggio eventi avversi ai farmaci immunosoppressori e biologici nel trattamento dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali

Responsabile Scientifico: Dr. Ambrogio Orlando, U.O. Medicina Interna, AOOR "Villa Sofia Cervello" – Palermo

L'obiettivo principale del progetto è stato verificare la presenza di un rischio aumentato di ADR e di mortalità legati all'uso di farmaci immunosoppressori/biologici (anche in politrattamento) in pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), allo scopo di valutare le eventuali differenze di rischio legate all'età dei pazienti trattati. Il progetto ha previsto la creazione di un database su cui sono stati inseriti i dati anagrafici e clinici dei pazienti in studio. Per ogni trattamento immunosoppressivo (infliximab, certolizumab, adalimumab, azatioprina o 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, talidomide, micofenolato) sono state considerate le seguenti variabili: indicazione al trattamento, data della prima somministrazione, età alla prima somministrazione, numero di infusioni, risposta al trattamento, tempo di risposta, incremento del dosaggio durante il *follow-up*, risposta all'incremento di dosaggio, causa della eventuale sospensione, guarigione mucosa, passaggio ad altro trattamento, risposta al nuovo trattamento ed eventi avversi.

Al 26 febbraio 2015 sono stati inseriti nel database 636 pazienti, di cui 446 con malattia di Crohn e 190 con rettocolite ulcerosa, in trattamento con farmaci biologici o immunosoppressori. Le reazioni avverse ai biologici si sono manifestate in 63 pazienti (18%), alcuni dei quali hanno manifestato più di una ADR. In particolare sono state osservate 52 reazioni allergiche, 23 infezioni, 1 carcinoma spinocellulare e 48 altri effetti collaterali. I farmaci imputati sono stati: azatioprina (80 ADR), 6-mercaptopurina (24 ADR) e metotrexato (7 ADR).

Inoltre, dall'inizio del progetto sono stati inseriti nella RNF 54 eventi avversi, di cui 30 da infliximab, 19 da adalimumab, 3 da 6-mercaptopurina e 2 da azatioprina.

Le reazioni avverse durante la terapia con farmaci biologici per la cura della malattia psoriasica: patologie correlabili o strettamente connesse a tali trattamenti

Responsabile Scientifico: Prof. Salvatore Amato, U.O.C. di Dermatologia Ospedale Civico ARNAS - Palermo

Il progetto ha previsto il coinvolgimento di 260 pazienti con psoriasi e artrite psoriasica in trattamento con farmaci biotecnologici (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab e ustekinumab) per i quali è stata realizzata un'apposita scheda di raccolta dati. I pazienti sono stati sottoposti a visite trimestrali, durante le quali sono state valutate: terapia, efficacia del farmaco ed eventuale comparsa di eventi avversi. Al 28/02/2015 sono state compilate 1162 schede, delle quali 1106 senza riscontro di patologie correlabili o strettamente connesse ai trattamenti, 40 schede di inefficacia clinica del farmaco per il quale è stato necessario ricorrere allo *switch* terapeutico, 5

schede con casi di reazione al sito d'infusione e 11 schede con reazioni correlabili o strettamente connesse al farmaco biotecnologico, per le quali è stato opportuno procedere alla sospensione del farmaco o alla somministrazione di una terapia conseguente al danno subito. Questi ultimi casi sono stati accompagnati dalla compilazione della scheda unica di segnalazione di sospetta ADR. La tabella 16 riporta le ADR riscontrate per i singoli principi attivi:

Tabella 16. Principali ADR riscontrate

Farmaco	Eventi avversi
Adalimumab	1 caso di cistite ricorrente; 1 caso di tosse, asma bronchiale e difficoltà respiratorie; 1 caso di dolore alle articolazioni sacro-iliache irradiato lungo la coscia fino al cavo popliteo; 1 caso di pomfi nel sito di iniezione.
Etanercept	1 caso di tosse; 1 caso di difficoltà respiratorie e asma bronchiale; 1 caso di perdita di forza; 1 caso di irascibilità; 1 caso di ascesso peritonsillare destro ed edema dell'ugola e dell'emipalato molle di destra; 1 caso di reazione orticarioide cutanea con angioedema.
Ustekinumab	1 caso di adenocarcinoma a cellule con medio differenziamento localizzato al colon discendente, risolto tramite intervento chirurgico di asportazione del tratto intestinale coinvolto.

Studio retrospettivo sull'impiego degli antipsicotici depot nel territorio della provincia di Messina: compliance e farmacovigilanza nella presa in carico globale del paziente psicotico

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Carmela Sgroi, Direttore del Dipartimento del Farmaco - ASP Messina

Lo studio, retrospettivo, ha valutato la *compliance* e gli effetti indesiderati evidenziati nel corso della terapia con farmaci *depot* nell'anno 2010 nel territorio della provincia di Messina. In particolare, sono state analizzate le cartelle cliniche di 85 pazienti (41 donne e 44 uomini) in trattamento con tali farmaci afferenti al Dipartimento di Salute Mentale (DSM) di Messina Nord e Messina Sud. I farmaci *depot* principalmente prescritti sono stati risperidone (31 pazienti), aloperidolo (24 pazienti), flufenazina (19 pazienti) e zuclopentixolo (11 pazienti).

Nella cartella clinica dei pazienti in trattamento con tali farmaci, la diagnosi principalmente riscontrata è stata la schizofrenia seguita da altre forme di psicosi quali schizo-affettiva, d'innesto, residuale e disturbi bipolari, deliranti e di personalità.

Relativamente alla *compliance*, 65 pazienti hanno presentato puntualità nella somministrazione dei farmaci ed una buona *compliance*; 20 pazienti, invece, hanno mostrato una relazione terapeutica disfunzionale. Di questi, 12 pazienti hanno interrotto la terapia *depot* a cui erano sottoposti; 6 pazienti hanno preferito farmaci per *os* a quelli *depot* mentre 3 pazienti hanno interrotto la terapia a causa degli effetti indesiderati.

Le principali ADR riscontrate sono state: tremori alla testa, aumento della prolattina, disturbi del sonno, astenia, dolori muscolari, micosi, calo del tono dell'umore, aumento di peso, riduzione della libido, stipsi, cefalea, eruzione cutanea e amenorrea.

Studio sulle reazioni avverse a farmaci (ADR) e monitoraggio delle prescrizioni off-label nella popolazione pediatrica e neonatale

Responsabile Scientifico: Prof. Filippo Drago, A.O.U. "Policlinico – Vittorio Emanuele" di Catania

Il progetto si pone come obiettivo principale quello di valutare l'incidenza d'uso dei farmaci *off-label* nella popolazione pediatrica e neonatale e correlare l'uso di questi farmaci con l'insorgenza di ADR. In particolare, sono state valutate le ADR attese e inattese per le prescrizioni *off-label* pediatriche e neonatali in ambito ospedaliero sensibilizzando, al contempo, i clinici prescrittori e gli Operatori Sanitari alla vigilanza sui possibili rischi.

Il progetto ha previsto una fase di raccolta dati, da parte dei 7 Centri partecipanti, della durata di 12 mesi. L'analisi preliminare dei dati presenti nel database informatico ha rilevato 454 cartelle cliniche inserite da tutte le Unità Operative partecipanti. La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio (n=258, pari a circa il 64%) comprende neonati (fascia d'età dalla nascita fino a 4 settimane di vita). Il totale delle prescrizioni è pari a 2155; di queste 1295 sono *on-label* (60%) e 860 sono *off-label* (40%). Nell'ambito di tale progetto sono state raccolte 90 segnalazioni di sospette reazioni avverse. Le ADR pediatriche totali inserite nella RNF, per la regione Sicilia nel periodo di riferimento, sono state complessivamente 893, di cui 243 ascrivibili a farmaci e 650 ascrivibili a vaccini; pertanto le ADR a farmaci raccolte nell'ambito del progetto, nello stesso periodo di riferimento, rappresentano il 37% delle ADR totali.

Reazioni avverse da farmaci in pazienti afferenti all'U.O. Complessa di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse

Responsabile Scientifico: Prof.ssa Maria Rita Bongiorno, U.O.C. di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse, Policlinico "P. Giaccone" di Palermo.

L'obiettivo principale dello studio ha riguardato la valutazione delle ADR dermatologiche, manifestatesi in pazienti afferenti all'U.O.C. di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse del Policlinico "P. Giaccone" di Palermo. Durante lo studio sono state predisposte delle cartelle di sintesi al fine di uniformare la modalità di raccolta dei dati. Sono stati dunque valutati i fattori eziologici, nonché i fattori di rischio e le eventuali patologie concomitanti. Dal mese di gennaio 2013 al mese di luglio 2014, sono stati effettuati, presso la suddetta U.O.C., 214 ricoveri ordinari per ADR su un totale di 684.

I farmaci maggiormente imputati sono stati antibiotici e antinfiammatori che hanno determinato ADR di grado moderato caratterizzate prevalentemente dalla presenza di chiazze eritemato-pomfoidi e pruriginose diffuse. Sono stati inoltre identificati 5 casi di Sindrome orticaria – angioedema, 2 casi di eritema polimorfo, 1 caso di Sindrome di Stevens Johnson, 1 di orticaria vasculitica, 1 di porpora allergica, 1 di DRESS ed un caso di Sindrome di Lyell.

Sono state infine eseguite 101 consulenze dermatologiche per il Pronto Soccorso.

Farmaci anti-angiogenetici e rischio di osteonecrosi dei mascellari. Progetto multicentrico sui dati retrospettivi. Ottimizzazione della farmacovigilanza e della prevenzione secondaria, studi genetici

Responsabile Scientifico: Prof. Natale D'Alessandro U.O.C. di Farmacologia Clinica – A.O.U.P. “P. Giaccone” Palermo

Gli obiettivi principali del progetto hanno riguardato la valutazione del rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associato all'uso di farmaci anti-angiogenetici usati da soli o in associazione a bisfosfonati (BF), la prevenzione secondaria dell'osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti già esposti ai suddetti farmaci e l'approfondimento delle conoscenze sui fattori di rischio per l'osteonecrosi delle ossa mascellari.

In particolare, il reparto Medicina Orale dell'A.O.U. Policlinico “P. Giaccone” ha inserito nella RNF 82 segnalazioni di osteonecrosi delle ossa mascellari. Di queste, 35 sono insorte a seguito del trattamento dell'osteoporosi e 47 dopo terapia oncologica. In tre casi è stato indicato come farmaco sospetto il bevacizumab insieme all'acido zoledronico. In un altro caso è emersa la possibile responsabilità del sunitinib, indicato come farmaco sospetto, sempre insieme all'acido zoledronico. Nell'ambito del progetto sono state effettuate due presentazioni in occasione di congressi.

Facilitation of Reporting in Hospital WARD (FORWARD)

Responsabile Scientifico: Dr. Vincenzo Arcoraci, U.O.S.D. Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico “G. Martino” di Messina

L'obiettivo principale del progetto è consistito nell'incentivare il tasso di segnalazione di ADR da parte del personale medico afferente a 7 Unità Operative appartenenti a 4 strutture ospedaliere regionali (A.O.U. Policlinico “G. Martino” di Messina, Ospedale S. Isidoro di Giarre, Ospedale S. Marta e S. Venera di Acireale, Ospedale Gravina di Caltagirone).

Il progetto si è articolato in due fasi:

- pianificazione e formazione, nella quale sono state approfondite, attraverso specifici incontri di formazione, le modalità di raccolta delle ADR e il recupero delle informazioni dalle cartelle cliniche ospedaliere, da parte del personale medico afferente ai reparti interessati e dei monitor dedicati alla raccolta delle segnalazioni di ADR.
- identificazione e raccolta delle segnalazioni di ADR all'interno delle strutture coinvolte.

Nell'anno 2014 sono state raccolte complessivamente 279 schede di segnalazione di sospette ADR, di cui 186 provenienti dall'A.O.U. Policlinico “G. Martino” di Messina e 93 dalle strutture afferenti all'ASP di Catania. Sul totale delle ADR osservate, 194 (69,5%) sono state causa di ricovero del paziente, mentre 85 (30,5%) sono insorte durante la degenza. In 12 casi l'ADR è stata causa di ricovero ospedaliero o prolungamento della degenza. I principi attivi maggiormente associati alla comparsa di ADR sono stati acido acetilsalicilico, acenocumarolo e enoxaparina. Le ADR principalmente riscontrate sono state: patologie del sistema emolinfopoietico, disturbi del metabolismo e della nutrizione, patologie gastrointestinali e patologie renali e urinarie. Sono

state, inoltre, raccolte 93 ADR relative ai pazienti in triplice trattamento antiretrovirale (peg-interferone/ribavirina/telaprevir o boceprevir).

Monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel diabete di tipo II. Valutazione di eventi avversi

Responsabili Scientifici: Prof. Achille P. Caputi, U.O.S.D. Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina, Dr. Umberto Alecci, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Messina, Prof. Domenico Cucinotta, U.O.C. Medicine delle Malattie Metaboliche, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina

Il progetto si è proposto di valutare il *pattern* prescrittivo ed il tasso di segnalazioni di reazioni avverse da antidiabetici in pazienti che iniziano o cambiano terapia nell'ambito della medicina generale e specialistica, attraverso l'istituzione di una rete integrata di Centri Diabetologici (CD) e Medici di Medicina Generale (MMG) che, a livello regionale, ha raccolto informazioni sugli eventi avversi delle terapie farmacologiche, effettuando un *follow-up* a lungo termine dei pazienti. Al progetto hanno preso parte 5 CD e 47 MMG.

Al mese di dicembre 2014 sono stati reclutati 1772 pazienti dei quali 1034 per la medicina generale e 738 per i CD. I pazienti sono stati distinti in nuovi utilizzatori, *switcher* e *add-on*. Durante il periodo di monitoraggio (Ottobre 2010-Ottobre 2014) sono state segnalate 181 ADR: 65 (36,0%) provenienti dalla medicina generale e 116 (64,0%) dai CD. Delle 181 segnalazioni di sospette ADR da antidiabetici, il 23,8% è insorto a seguito del trattamento a base di biguanidi; il 19,3% per trattamento insulinico ed il 12,2% con meglitinidi. Le percentuali più basse hanno riguardato il trattamento con sulfaniluree (3,3%), acarbosio (1,7%), le associazioni di antidiabetici orali (9,4%), tiazolidindioni (3,3%) ed incretine (GLP-1=11,6%; Inibitori della DPP-IV=6,1%).

Percorso blended learning in materia di Farmacovigilanza per gli infermieri del SSR Siciliano

Centro per la Formazione Permanente e l'Aggiornamento del Personale del Servizio Sanitario CEFPAS di Caltanissetta

La finalità del progetto è stata quella di promuovere, attraverso una formazione specifica degli Infermieri del SSR sul profilo beneficio/rischio dei farmaci, la cultura della Farmacovigilanza e l'importanza della segnalazione spontanea di ADR e ADE sospetti. È stato previsto l'utilizzo di una metodologia *blended learning* attraverso una piattaforma tecnologica denominata "*Cefpas e-Learning*", anche nella prospettiva di sviluppo di una Comunità di Pratica Virtuale (CPV). Il programma formativo è stato sviluppato attraverso seminari propedeutici proposti nelle province siciliane, secondo una logica di decentramento che agevolasse il più possibile la partecipazione degli Operatori Sanitari. Dopo aver preso parte ai seminari propedeutici, i partecipanti alle attività residenziali hanno avuto accesso alla formazione in modalità FAD/*e-Learning*. Il corso, della durata di 10 ore, è stato erogato on-line in più edizioni su piattaforma tecnologica. I corsi residenziali hanno visto la partecipazione di 395 infermieri, mentre i partecipanti al corso FAD/*e-Learning* sono stati 505, 236 dei quali hanno completato il percorso formativo.

Vigilanza sulle reazioni avverse derivanti dall'uso di fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza (FITOVIGGEST) - Multiregionale

Responsabile scientifico: Prof. Gioacchino Calapai, U.O.S.D. Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina

L'obiettivo principale del progetto è stato il riconoscimento delle reazioni avverse causate da farmaci, fitoterapici e integratori alimentari in corso di gravidanza. Obiettivi secondari hanno sono stati:

- stimolare la crescita della segnalazione spontanea da parte dei centri di ostetricia e ginecologia fornendo le conoscenze necessarie al riconoscimento e alla prevenzione di reazioni avverse da fitoterapici e integratori alimentari nel corso della gravidanza;
- valutare il consumo di farmaci, fitoterapici e integratori alimentari durante la gravidanza;
- migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dell'uso di fitoterapici e integratori alimentari in gravidanza.

Il progetto, multi regionale, ha coinvolto 19 Centri afferenti a tre regioni italiane (Emilia Romagna, Toscana e Sicilia). I dati sono stati raccolti attraverso l'impiego di un apposito questionario, somministrato alle donne al momento del parto. Informazioni aggiuntive sono state ottenute mediante l'analisi della cartella clinica.

In totale, sono stati raccolti i dati relativi a 4441 gravidanze. Il 33% delle donne intervistate ha assunto farmaci durante la gravidanza, il 13% ha assunto integratori alimentari mentre il 40% ha utilizzato sia farmaci che integratori alimentari. I farmaci maggiormente assunti sono stati progestinici, paracetamolo e antibiotici. Gli integratori alimentari maggiormente impiegati sono stati multivitaminici e prodotti a base di ferro e folati. I dati preliminari hanno evidenziato una maggiore tendenza allo sviluppo di problemi legati alla gravidanza (parti con anestesia generale, tagli cesarei urgenti o induzione del travaglio) nelle donne che riportavano il maggior consumo di farmaci da soli o associati a integratori alimentari.

Studio Osservazionale Prospettico per la valutazione del Trattamento con Natalizumab in pazienti affetti da Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - Multicentrico

Responsabile scientifico: Prof. Placido Bramanti Direttore Scientifico, IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina

L'obiettivo principale del progetto è stato quello di valutare l'incidenza delle reazioni avverse, attese e non attese, in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente (SM-RR), trattati con natalizumab, nell'ambito della normale pratica clinica mediante uno studio di coorte non interventistico e retrospettivo. Il progetto si è proposto, inoltre, di verificare le procedure messe in atto da parte dei medici prescrittori al fine di minimizzare il rischio di insorgenza di ADR gravi in pazienti trattati con il suddetto farmaco. I pazienti sono stati individuati retroattivamente (a partire dal 01/01/2009) attraverso la revisione delle cartelle cliniche dei Centri coinvolti nello studio. Ad oggi, sono stati reclutati 88 pazienti (63 donne e 25 uomini) presso l'IRCCS Fondazione Istituto San Raffaele "G. Giglio" di Cefalù e l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino – Pulejo" di Messina. Il 3,5% dei pazienti ha manifestato una sospetta leucoencefalopatia. Altre ADR hanno riguardato

soprattutto infezioni batteriche (vie urinarie, vie aeree/respiratorie e cavo orale), micotiche (candida) e virali (virus herpes) nonché dermatiti e reazioni allergiche.

Responsabili di Farmacovigilanza locali - Regione Sicilia

Azienda	Nome Responsabile	Indirizzo	Telefono	Fax	Mail
ASP AG	Giuseppe Bellavia	C.da Consolida, 92100 Agrigento	0922/442058 0925/962147	0925/21918	dipartimento.farmaco@aspag.it
ASP CT	Vincenzo Inzirillo	P.zza Lanza 2, 95100 Catania	095/2545618	095/2545638	farmacovigilanza@aspct.it
ASP CL	Maria Teresa Russo	Via Giacomo Cusmano 1, 93100 Caltanissetta	0934/506014	0934/506201	farmaceutica.territorio@asp.cl.it
ASP EN	Giuseppa Cinzia Di Martino	C.da Ferrante - 94100 Enna (c/o PO Umberto I)	0935/516769	0935/516800	farmaco.umberto@asp.enna.it
ASP ME	Antonella Zangla	Viale Giostra "Cittadella della Salute"- 98100 Messina	090/3653943	090/3653900	farmacovigilanza@asp.messina.it
ASP PA	Anna Rogato	Via Pindemonte 88- 90129 Palermo	091/7033311	091/7033019	farmacovigilanza@asppalermo.org
ASP RG	Maria Laura Presti	Contrada Celle, snc Vittoria (Rg)	0932/999272	0932/999343	ml.presti@asp.rg.it

Azienda	Nome Responsabile	Indirizzo	Telefono	Fax	Mail
ASP TP	Carmela Casuccio	Cittadella della Salute- 91016 Erice (TP)	0923/472535	0923/472532	carmelacasuccio@asptrapani.it
ASP SR	Debora Sgarlata	Via Testaferrata 1, 96100 SR	0931/724413	0931/724454	d.sgarlata@asp.sr.it
Associazione Oasi Maria SS - Troina	Giuseppa Spoto	Via Conte Ruggero 73 – 94018 Troina (Enna)	0935/936357	0935/936638	gspoto@oasi.en.it
IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo	Sara Melardi	SS 113 via Palermo, C.da Casazza- Messina	090/60128862	090/60128805	saramelardi@alice.it
A.R.N.A.S. Civico-Di Cristina	Silvana Bavetta	Piazzale Leotta 4, 90127 Palermo	091/6664227	091/6664422	silvana.bavetta@arnascivico.it
AO Villa Sofia-Cervello	Gabriella di Fresco	via Trabucco 180, 90146 Palermo	091/6802025	091/6802523	farmacia@villasofia.it
AO Cannizzaro	Antonio Catalano	via Messina 829 - 95126 Catania	095/7264266	095/7264211	catalanoantonio2005@libero.it
AO ARNAS Garibaldi	Giuseppina Fassari	Via Palermo 636, Catania	095/7595643	095/7595642	g.fassari@ao-garibaldi.ct.it

Azienda	Nome Responsabile	Indirizzo	Telefono	Fax	Mail
AOU Policlinico - V. Emanuele	Eugenia Aldisio	Via Plebiscito 628, Catania	095/7435348	095/327250	e.aldisio@ao-ve.it
AOU Policlinico "G. Martino" di Messina	Achille P. Caputi	Via Consolare Valeria 5, 98125 Messina	090/2213878	090/2212711	farmacovigilanza@unime.it
AOU Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	Natale D'Alessandro	Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo	091/6553258	091/6553233	natale.dalessandro@unipa.it
AO Papardo-Piemonte	Rosaria Barbera	CTR Papardo, 98100 Messina	090/3992888	090/3992920	rosariabarbera@aorpapardopiemonte.it
Fondazione Ist. S.Raffaele - Giglio	Maria Ruscica	C.da Pietra Pollastra - 90015 Cefalù, Palermo	0921/920383	0921/921563	maria.ruscica@hsrgiglio.it
ISMETT	Alessio Provenzani	Via E. Tricomi 5 - Palermo	091/2192348	091/2192369	aprovenzani@ismett.edu