

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

**Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica**

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

# **Rapporto sulle Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse da Farmaci nella regione Sicilia**

## **1 Gennaio – 31 Dicembre 2018**

Elaborazione a cura di:

Paola Cutroneo, Giulia Di Natale, Edoardo Spina

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

tel. 090-2213878; fax 090 2212711; e-mail: [farmacovigilanza@unime.it](mailto:farmacovigilanza@unime.it)

con il contributo di:

Pasquale Cananzi, Claudia La Cavera, Claudia Minore, Alessandro Oteri

*Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica,*

Assessorato regionale della Salute. e-mail: [farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it](mailto:farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it)

## La segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci

Riportiamo qui di seguito una sintesi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da letteratura) provenienti dalla Regione Sicilia per l'anno 2018. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2018, estratti dal database ISTAT.

### Sintesi dei dati siciliani:

**Tabella 1.** Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2018, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2017	2018
<b>Sicilia</b>	2.932	2.429
<b>Italia</b>	49.886	60.562
<b>% Sicilia su totale nazionale</b>	5,8%	4,0%
<b>Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti</b>	58,0	48,3

Nel 2018 in Sicilia:

- sono state registrate 2.429 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 48,3 per 100.000 abitanti;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 21,0% (n=509).

### Confronto con i dati nazionali:

Anno 2018

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite nel 2017 sono state in totale 60.562, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 100,1 per 100.000 abitanti;
- La percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 35,5% (n = 21.488);

## Tassi di segnalazione regionali

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

**Tabella 2.** Tassi di segnalazione per 100.000 abitanti regionali negli anni 2017-2018

Regione	2017	2018	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2017	2018
Abruzzo	326	243	24,7	18,5
Basilicata	173	135	30,3	23,8
Calabria	644	1.037	32,8	52,6
Campania	5.596	5.417	95,8	93,0
E. Romagna	4.782	5.803	107,5	130,3
FVG	1.583	1.897	130,0	156,1
Lazio	2.154	1.343	36,5	22,8
Liguria	564	456	36,0	29,3
Lombardia	9.176	13.351	91,6	133,0
Marche	636	619	41,4	40,4
Molise	76	73	24,5	23,7
P.A. Bolzano	296	215	56,5	40,7
P.A. Trento	208	203	38,6	37,6
Piemonte	3.091	2.662	70,4	60,8
Puglia	1.394	1.207	34,3	28,8
Sardegna	517	462	31,3	28,0
<b>Sicilia</b>	<b>2.932</b>	<b>2.429</b>	<b>58,0</b>	<b>48,3</b>
Toscana	6.225	7.187	166,3	192,3
Umbria	352	408	39,6	46,1
V. D'Aosta	79	289	62,3	229,0
Veneto	5.562	5.183	113,3	105,7
Non indicato	3.520	9.943	n.v.	n.v.
<b>Totale Italia</b>	<b>49.886</b>	<b>60.562</b>	<b>82,3</b>	<b>100,1</b>

- Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni/100.000 abitanti. La Sicilia ha raggiunto un tasso di segnalazione pari a 58,0/100.000 abitanti nel 2017 e 48,3/100.000 abitanti nel 2018, superando ampiamente il *gold standard* di riferimento.
- Il numero di segnalazioni regionali si è lievemente ridotto nell'anno 2018 rispetto al 2017 (2.429 vs 2.932). Tale diminuzione è probabilmente attribuibile alla conclusione di alcuni progetti regionali di farmacovigilanza attiva ed alla mancanza delle schede di segnalazione provenienti dalle aziende farmaceutiche. Infatti, in base alle ultime modifiche normative, le aziende farmaceutiche inseriscono autonomamente le segnalazioni di propria pertinenza direttamente nella Rete di Farmacovigilanza europea (*Eudravigilance*), senza la necessità di invio alle strutture sanitarie locali, come veniva effettuato in precedenza. Un'altra possibile causa della riduzione delle segnalazioni nel corso del 2018 è attribuibile al ridimensionarsi del fenomeno legato all'ipersegnalazione di potenziali ADR da farmaci a brevetto scaduto.

- In rapporto alla popolazione, nel 2018 la Regione Sicilia si classifica in 10° posizione nell'ambito nazionale, discendendo lievemente nel *rank* nazionale rispetto al 2017 in cui si trovava al 9° posto.
- Il tasso nazionale ha subito un aumento dal 2017 al 2018 (82,3 vs 100,1 per 100.000 abitanti).
- Le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono in parte legate alla attivazione di progetti regionali di farmacovigilanza attiva che hanno prodotto un numero cospicuo di segnalazioni di ADR in ambiti sanitari specifici (es. Pronto Soccorso, Medicina Interna, ecc.) oppure attribuibili a specifiche classi di farmaci (es. vaccini, antidiabetici, biologici, ecc.).

### **Distribuzione delle segnalazioni siciliane**

Di seguito viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (Tabella 3) pervenute nel biennio 2017-2018.

**Tabella 3.** Distribuzione delle segnalazioni nel biennio 2017-2018 suddivise per struttura sanitaria

<b>STRUTTURA SANITARIA</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
	<b>N° schede</b>	<b>N° schede</b>
A.S.P. Agrigento	59	57
A.S.P. Caltanissetta	117	106
A.S.P. Catania	260	139
A.S.P. Enna	395	248
A.S.P. Messina	219	112
A.S.P. Palermo	216	120
A.S.P. Ragusa	65	78
A.S.P. Siracusa	112	93
A.S.P. Trapani	136	136
<b>Totale ASP</b>	<b>1.579 (53,8%)</b>	<b>1.089 (44,8%)</b>
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina - M. Ascoli – PA	70	46
A.O. Cannizzaro – CT	46	42
A.O. Garibaldi – CT	93	85
A.O. Papardo - ME	26	58
A.O. Villa Sofia-Cervello – PA	138	133
A.O.U. Policlinico “P. Giaccone”- PA	231	175
A.O.U. “Policlinico V. Emanuele” – CT	280	350
A.O.U. Policlinico “G. Martino” – ME	157	299
I.R.C.C.S.Associazione Oasi Maria SS-EN	12	4
I.R.C.C.S.Centro Neurolesi Bonino Pulejo – ME	3	10
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio- PA	42	14
ISMETT- PA	61	76
<b>Totale strutture ospedaliere</b>	<b>1.159 (39,6%)</b>	<b>1.292 (53,2%)</b>
<b>Struttura Sanitaria Non Specificata</b>	<b>194 (6,6%)</b>	<b>48 (2,0%)</b>
<b>Totale Complessivo</b>	<b>2.932 (100%)</b>	<b>2.429 (100%)</b>

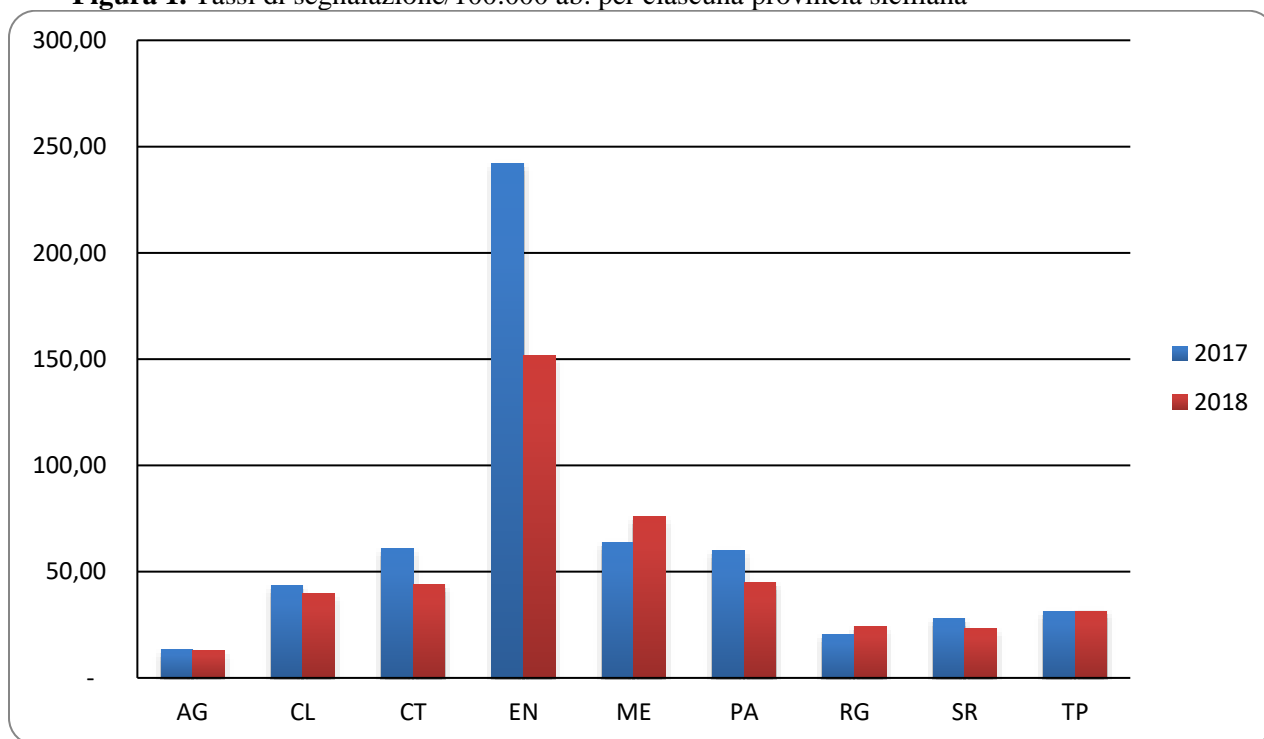
## Sintesi dei dati

- Nel 2018 si osserva un maggiore contributo delle segnalazioni ospedaliere (53,2%), con una inversione di tendenza rispetto all'anno 2017 in cui la maggior parte delle segnalazioni proveniva da strutture sanitarie territoriali.
- Nel 2018 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" di Catania (n=350), seguito dall'A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina (n=299), e dall'ASP di Enna (n=248).
- Le strutture sanitarie che hanno mostrato un incremento di segnalazioni nel 2018 rispetto al 2017 sono state: ASP di Ragusa, A.O. Papardo, dall'A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" di Catania, A.O.U.Policlinico "G. Martino" di Messina, I.R.C.C.S.Centro Neurolesi Bonino Pulejo e ISMETT.

## Suddivisione per provincia

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (Figura 1) e aggregando le strutture sanitarie per città si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato sono risultate nel 2018 Enna, Messina e Palermo. Le province che hanno mostrato un trend in crescita dal 2017 al 2018 sono state Messina e Ragusa.

**Figura 1.** Tassi di segnalazione/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana

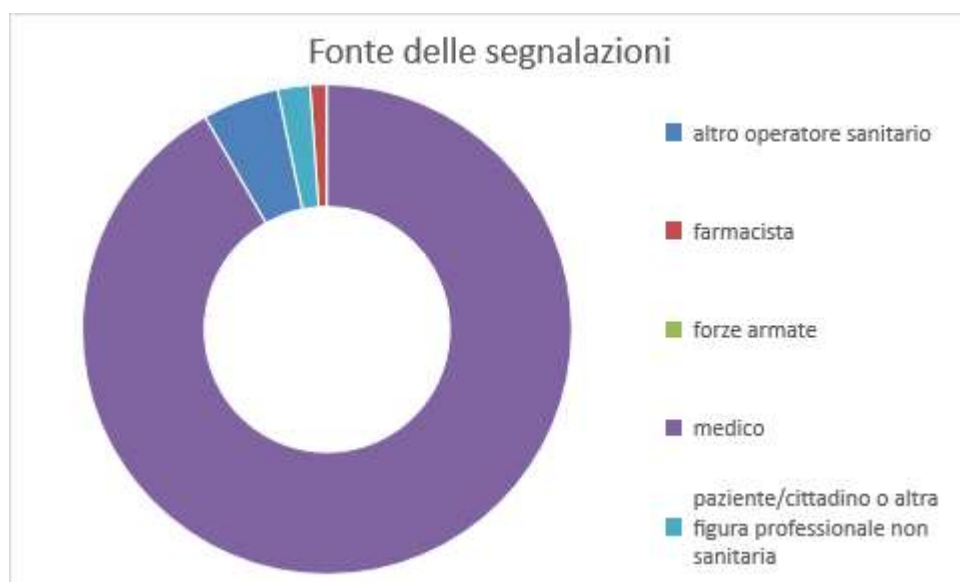


### **Fonte delle segnalazioni**

In riferimento alle modifiche del nuovo sistema europeo Eudravigilance, l'AIFA, nel novembre 2017, ha apportato delle variazioni importanti alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per renderla compatibile ai requisiti europei; altre modifiche dovrebbero essere implementate entro la fine del 2019. In particolare, uno dei cambiamenti ha riguardato la specifica riguardante la professione del segnalatore medico, uniformando tale informazione ad una voce univoca indipendentemente dal fatto che si tratti di un medico di medicina generale oppure ospedaliero.

Riportiamo di seguito in Figura 2 la distribuzione delle segnalazioni siciliane per fonte nel 2018.

**Figura 2.** Distribuzione delle segnalazioni siciliane per “fonte”, relativamente al 2018



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

La maggior parte delle segnalazioni è stata inviata da medici (n = 2.227; 91,7%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere, IRCCS e policlinici universitari; in minima percentuale le segnalazioni sono state inviate anche da altri operatori sanitari (infermieri, biologi, ecc.) (n=123; 5,1%), pazienti (n=52; 2,1%) e farmacisti (n = 26; 1,1%).

### **La piattaforma “Vigifarmaco”: segnalazione via web**

VigiFarmaco è un'applicazione dell'AIFA, che permette all'operatore sanitario o al cittadino di compilare e inviare via web una segnalazione di sospetta ADR. L'indirizzo dell'applicazione è [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it). La piattaforma è stata realizzata sulla base delle disposizioni legislative europee in tema di farmacovigilanza, che richiedono agli Stati membri di garantire la possibilità di trasmettere le schede di segnalazione di sospette ADR attraverso i portali web nazionali dei medicinali.

Gli operatori sanitari e i cittadini possono accedere al sistema sia come utenti anonimi che come utenti registrati. I Responsabili locali di FV validano e codificano all'interno dell'applicativo VigiFarmaco la segnalazione, per confermare l'inserimento direttamente alla RNF. Nel sistema possono anche essere

archivate le segnalazioni compilate su carta e già inserite in RNF.I risultati sono stati finora soddisfacenti.

Il totale delle segnalazioni registrate via web su Vigifarmaco è stato per l'anno 2018 pari a 1115 (45,9% del totale), maggiormente attribuite a farmaci (N 797), rispetto ai vaccini (N 318).

Come indicato in Tabella 4, le strutture sanitarie siciliane con il maggior numero di segnalazioni inviate via web sono state: l'ASP di Enna (n=237), l'A.O.U. "Policlinico- V. Emanuele" di Catania (n=188), l'ASP di Siracusa (n=86), l'ASP di Palermo (n=83),l'ISMETT (n=76) e l'ASP di Trapani (n=72).

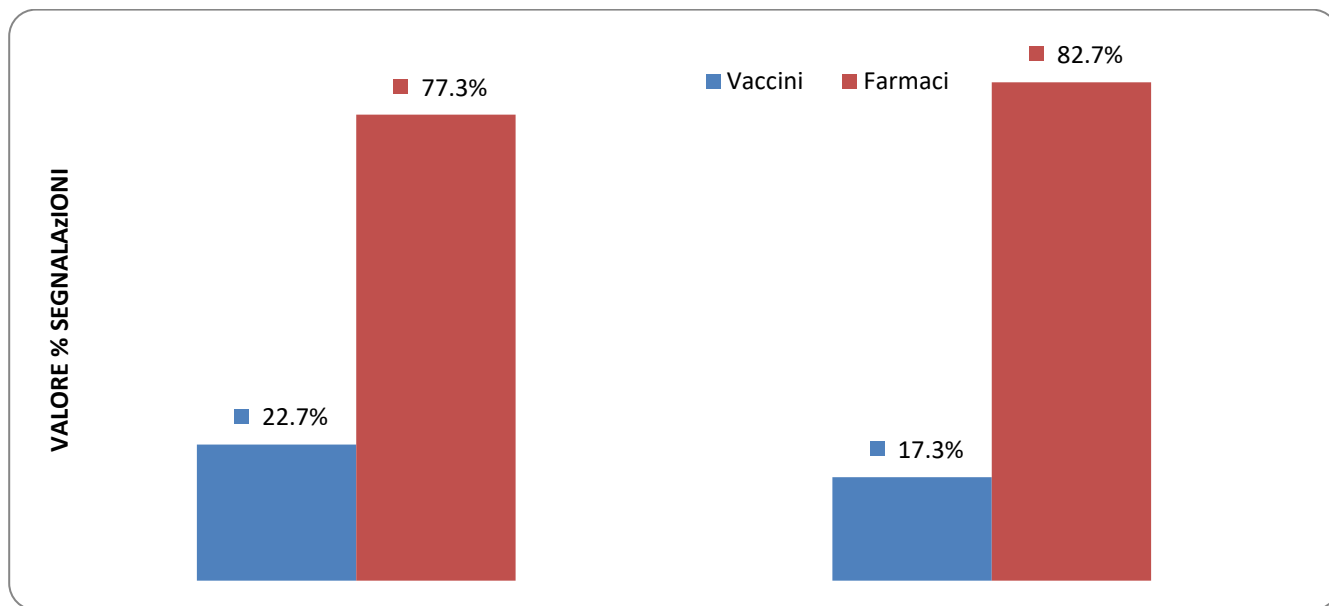
**Tabella 4.**Elenco segnalazioni presenti nella piattaforma Vigifarmaco per struttura sanitaria (anno 2018).

Struttura sanitaria fonte primaria	Numero casi
A.S.P. Enna	237
A.O.U. "Policlinico V. Emanuele" di Catania	188
A.S.P.Siracusa	86
A.S.P. Palermo	83
ISMETT	76
A.S.P. Trapani	72
A.S.P. Ragusa	71
A.S.P. Messina	56
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	42
A.O. Papardo- ME	36
A.S.P. Catania	34
A.S.P. Caltanissetta	25
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina-M. Ascoli	23
A.S.P. Agrigento	19
A.O. Garibaldi - CT	17
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio	14
A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	13
I.R.C.C.S.Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	10
A.O.Cannizzaro	6
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone"- PA	4
I.R.C.C.S. Associazione Oasi Maria SS-EN	3

**Reporting di farmaci e vaccini**

In **Figura 3** è descritto il reporting relativo a farmaci e vaccini. Il numero di segnalazioni di ADR causate da farmaci ha rappresentato nel 2018 l'82,7% del totale delle schede ricevute, con un evidente aumento rispetto al 2017. Nel 2018 si osserva quindi una diminuzione delle segnalazioni da vaccini rispetto al 2017 (17,2% vs 22,6%).

**Figura 3.** Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel 2017 e nel 2018



### Riepilogo delle segnalazioni siciliane nell'anno 2018

#### Caratteristiche dei pazienti

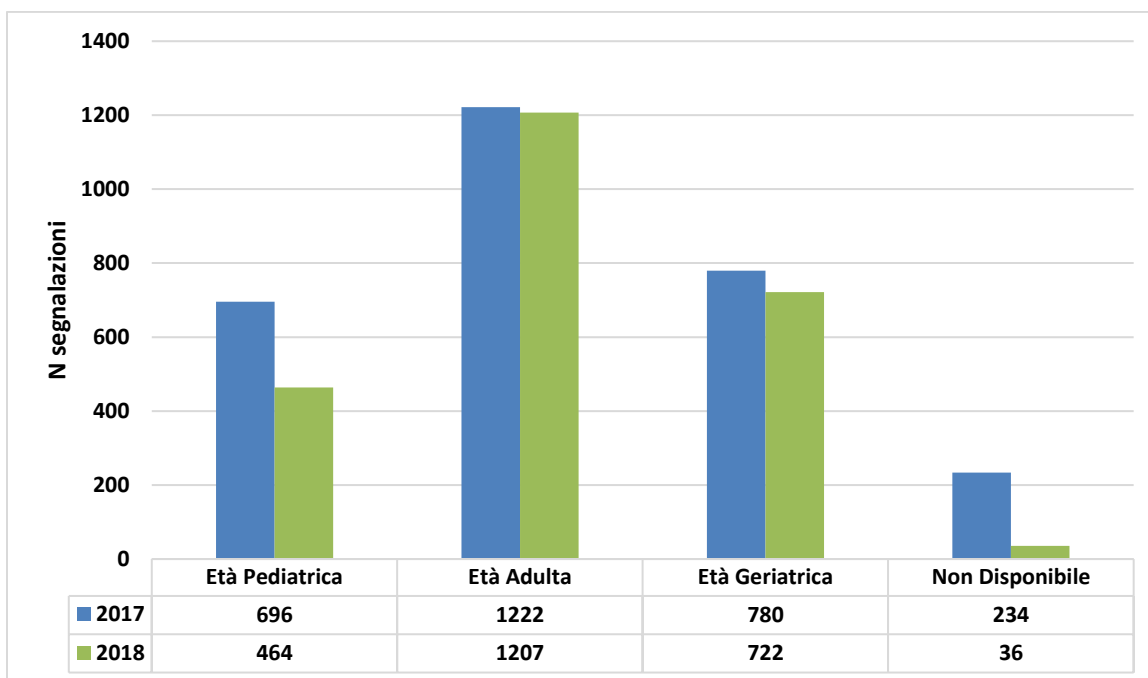
Prendendo in considerazione le 2.429 schede di segnalazione pervenute nel 2018 dalla Regione Sicilia, i risultati sono i seguenti:

- Le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore gli individui di sesso femminile con una percentuale del 52% (n=1.263); nel 2,5% delle schede (n=61) il sesso del paziente non è stato specificato.
- Relativamente all'età, nell'anno 2018 le segnalazioni hanno riguardato pazienti pediatrici (età <18 anni) nel 19,1% dei casi (n=464), adulti nel 49,7% delle schede (n=1.207) e anziani (età ≥ 65 anni) nel 29,7% (n=722). In 36 schede l'età non è stata descritta (**Figura 4**).
- Nel 2018 nei pazienti pediatrici sono state registrate 1 scheda riguardante neonati (da 0 a 1 mese), 268 relative ad infanti (da 1 mese a meno di 2 anni), 116 a bambini (da 2 a 11 anni) e 79 ad adolescenti (da 12 a 17 anni). Dal 2017 al 2018 si è ridotto soprattutto il *reporting* per l'età



pediatrica, mentre per gli adulti e gli anziani si è osservata solo una lieve diminuzione del numero di segnalazioni.

**Figura 4.** Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2017-2018



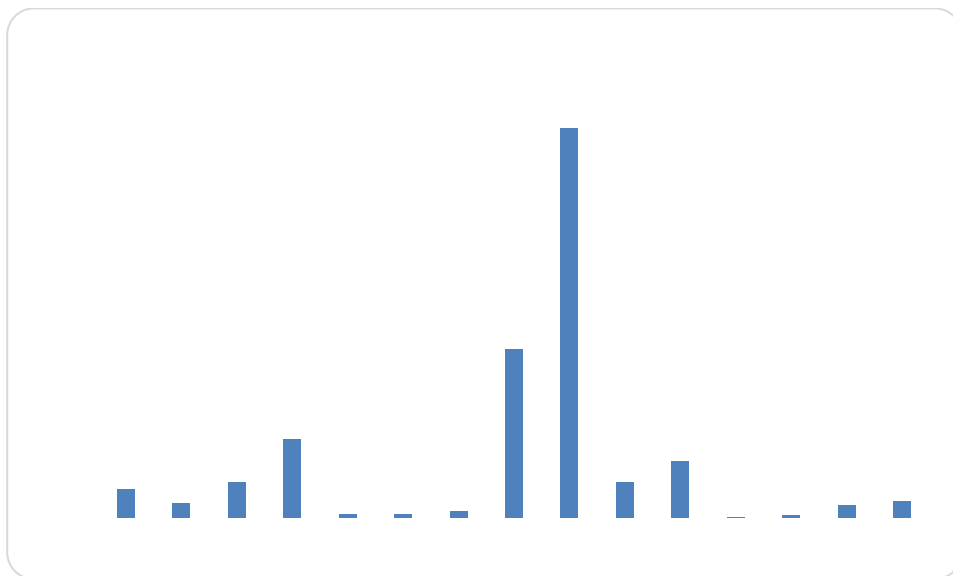
### **I farmaci maggiormente imputati come causa di ADR**

Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci sospetti indicati nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (**Figura 5**).

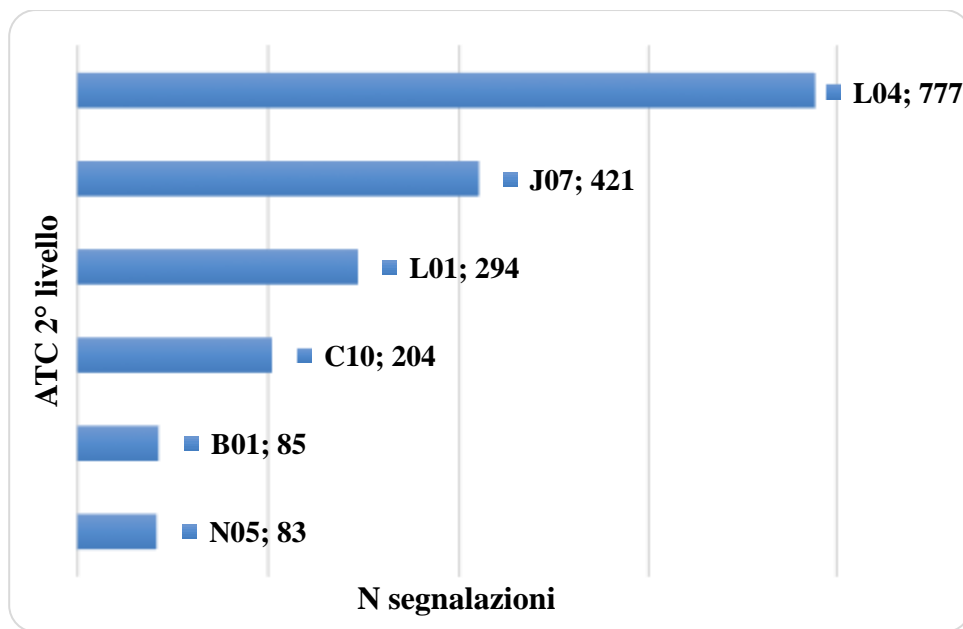
Le classi di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=1.137; 46,8%), farmaci anti-infettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=492; 20,2%), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=229; 9,4%), farmaci del Sistema Nervoso (ATC N) (n=164; 6,7%), farmaci per il sistema muscolo-scheletrico ed articolazioni (ATC M) (n=104; 4,3%) e farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n=103; 4,2%).

Analizzando le schede secondo l'ATC secondo livello (**Figura 6**), si evince che nell'anno 2018 il numero maggiore di segnalazioni riguarda la classe dei farmaci immunosoppressori (L04) (n=777; 32,0%), seguita dalla classe dei vaccini batterici e/o virali (J07) (n=421; 17,3%). Altre categorie terapeutiche con numero più elevato di segnalazioni sono rappresentate da antineoplastici (L01) (n=294; 12,1%), farmaci agenti sui lipidi (C10) (n=204; 8,4%), antitrombotici (B01) (n=85; 3,5%) e psicolettici (N05) (n=83; 3,4%).

**Figura 5.** Distribuzione delle segnalazioni da farmaci e vaccini nell'anno 2018 classificati per ATC 1° livello



**Figura 6.** Prime sei classi farmacologiche (ATC 2° livello) per numero complessivo di segnalazioni nell'anno 2018.



**Legenda:**

- L04: immunosoppressori
- J07: vaccini batterici e/o virali
- L01: farmaci antineoplastici
- C10: farmaci agenti sui lipidi
- B01: antitrombotici
- N05: psicolettici

Di seguito vengono indicati i principi attivi maggiormente imputati nelle segnalazioni nell'anno 2018. Sul totale delle segnalazioni (n=2.429), sono stati indicati come sospetti 332 principi attivi differenti.

In **Tabella 5** vengono riportati i farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2018.

I principi attivi più segnalati sono stati:

- Vaccino contro il meningococco B (n=156);
- etanercept (n=150);
- atorvastatina (n=116);
- adalimumab (n=102);
- Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito (n=83)
- Vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/HaemophilusInfluenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano) (n=83);
- infliximab (n=82).

In relazione al p.a. etanercept si può notare come il 63,0% delle alle segnalazioni di ADR siano state associate all'impiego del biosimilare (Benepali). Analoga situazione si è verificata per il p.a. infliximab per il quale l'88,6% delle segnalazioni di ADR è stato associato all'impiego dei biosimilari.

L'elevato numero di segnalazioni da atorvastatina potrebbe essere correlato al quadro normativo regionale previsto per la prescrizione di anti-PCSK9 il cui impiego è subordinato alla terapia continuativa per almeno 6 mesi con statine ad elevata potenza, utilizzate al dosaggio massimo consentito, o ad ADR causate dalle stesse (con relativa attestazione da parte del MMG).

Calcolando la percentuale di segnalazioni di ADR gravi sul totale per ciascun principio attivo (**Tabella 5**), si evidenzia, sempre nell'anno 2018, una maggiore associazione a reazione avverse gravi da parte dei farmaci quali:

- denosumab con il 95,2% di casi gravi (20 su 21 schede totali);
- filgrastim con il 76,9% di casi gravi (20 sul totale di 26 segnalazioni);
- bevacizumab con il 75,0% di casi gravi (18 su 24 totali);
- lenalidomide con il 52,6% di reports con reazioni gravi (10 sul totale di 19 reports)
- ciclosporina con il 41,0% di reports con reazioni gravi (16 sul totale di 39 reports);
- nivolumab con il 40,0% di reports con reazioni gravi (8 sul totale di 20 reports).

Nell'anno 2018, i principi attivi causa di un maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse gravi sono: denosumab (n=20), filgrastim (n=20), bevacizumab (n=18), acido zoledronico (n=16) e ciclosporina (n=16). Le segnalazioni gravi attribuite a denosumab riguardano casi di osteonecrosi della mandibola; i casi gravi da filgrastim sono soprattutto eventi di neutropenia e inefficacia; ciclosporina inefficacia; bevacizumab eventi tromboembolici ed ischemici ed osteonecrosi della mandibola; acido zoledronico - osteonecrosi della mandibola.

**Tabella 5.** I 40 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2018

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>TOT</b>	<b>N. Schede con ADR GRAVI</b>	<b>% GRAVI/TOT</b>
Vaccino contro il meningococco B	156	10	6,4
Etanercept	150	11	7,3
Atorvastatina	116	9	7,7
Adalimumab	102	6	5,9
Vaccino pneumococcico	83	5	6,0
Vaccino esavalente	83	5	6,0
Infliximab	82	7	8,5
Rosuvastatina	65	5	7,7
Secukinumab	55	10	18,2
Vaccino morbillo,parotite,rosolia e varicella,vivo attenuato	51	6	11,8
Ustekinumab	48	7	14,6
Simvastatina	46	2	4,3
Ciclosporina	39	16	41,0
Golimumab	38	2	5,3
Vaccino trivalente MPR	33	3	9,1
Vaccino rotavirus	33	2	6,1
Azatioprina	29	4	13,8
Nintedanib	27	1	3,7
Vaccino Difterite-pertosse-poliomielite-tetano	27	3	11,1
Filgrastim	26	20	76,9
Paclitaxel	26	10	38,5
Abatacept	25	3	12,0
Certolizumab	25	2	8,0
Quetiapina	25	4	16,0
Bevacizumab	24	18	75,0
MicofenolatoMofetile	23	1	4,3
Aripiprazolo	22	6	27,3
Ezetimibe	22	3	13,6
Metotrexato	22	4	18,2
Clopidogrel	21	4	19,0
Denosumab	21	20	95,2
Natalizumab	21	6	28,6
Pirfenidone	21	0	0
Risperidone	21	8	38,1
Dabigatranetexilato	20	5	25,0
Everolimus	20	7	35,0
Nivolumab	20	8	40,0
Allopurinolo	19	5	26,3
Lenalidomide	19	10	52,6
Tocilizumab	19	2	10,5

Per i vaccini le ADR gravi sono principalmente piressie sopra o 39°C che, per definizione da lista IME, sono da considerarsi tali.

Appare interessante notare come per i pp.aa. secukinumab e ustekinumab la maggior parte delle segnalazioni inviate siano state associate a casi di mancata efficacia terapeutica.

### **Cosa è stato segnalato**

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 2.429 schede di segnalazione dell'anno sono state superiori al numero di segnalazioni e più precisamente 4.528 (in media: 2 eventi avversi per scheda).

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

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

Analizzando le segnalazioni del 2018 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 6**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (41,2% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle di tipo cutaneo (20,0%), da patologie gastrointestinali (16,1%), e da quelle del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (15,3%). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state farmaco inefficace/mancata risposta terapeutica (n=468), piressia (n=251), mialgia (n=195), eritema (n=106), diarrea (n=101) (**Tabella 7**).

**Tabella 6.** Distribuzione delle segnalazioni di ADRs per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2018

<b>Organi/apparati colpiti dalle ADR</b>	<b>Numero casi*</b>	<b>% sul totale (n=2429)</b>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.002	41,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	485	20,0
Patologie gastrointestinali	392	16,1
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	372	15,3
Patologie del sistema nervoso	230	9,5
Esami diagnostici	168	6,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	159	6,5
Patologie vascolari	131	5,4
Disturbi psichiatrici	130	5,3

Patologie del sistema emolinfopoietico	108	4,4
Infezioni ed infestazioni	96	3,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	78	3,2
Patologie cardiache	70	2,9
Patologie epatobiliari	64	2,6
Patologie dell'occhio	40	1,6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	36	1,5
Patologie renali e urinarie	35	1,4
Disturbi del sistema immunitario	30	1,2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	25	1,0
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	21	0,9
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	21	0,9
Patologie endocrine	13	0,5
Circostanze sociali	4	0,2
Problemi di prodotto	3	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	3	0,1
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	1	0,04

\*il numero di reazione avversa totali presenti nelle 2.429 schede di segnalazione sono superiori al numero di segnalazioni

**Tabella 7.** Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2018.

Reazioni avverse*	N. schede
Farmaco inefficace /mancata risposta terapeutica	468
Piressia	251
Mialgia	195
Eritema	106
Diarrea	101
Prurito	87
Vomito	86
Orticaria	85
Eruzione cutanea	84
Nausea	82

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

### **Le reazioni avverse gravi**

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2018 sono state in totale 510, pari al 21,0% delle 2.429 totali.

Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 177 casi riguardano ADR che hanno causato episodi di ricovero o di prolungamento della degenza ospedaliera dei pazienti, 30 schede erano relative ad invalidità grave o permanente, 29 sono relativi a pazienti in pericolo di vita, 19 casi riportavano il decesso del paziente, una segnalazione riguarda anomalie congenite/deficit del neonato. Inoltre, 254 casi sono stati considerati gravi in quanto condizioni clinicamente rilevanti, secondo la lista degli eventi medici importanti (IME List), stabilita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Sul totale delle segnalazioni di ADR gravi (510) il 9,4% riguarda casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, il 9,4% è relativo a casi di farmaco inefficace/Non rispondente alla terapia, il 5,5% ad episodi di ipertensione/ipertensione e il 5,3% neutropenia (**Tabella 8**).

**Tabella 8.** Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate con numero di casi >10

<b>Reazioni Avverse Gravi *</b>	<b>N. schede</b>
Osteonecrosi della mandibola/mascella	48
Farmaco inefficace /Non rispondente alla terapia	48
Iperpressione/ipertensione	28
Neutropenia	27
Gingivite	17
Eruzione cutanea	16
Diarrea	15
Vomito	14
Fistola	14
Nausea	13
Eritema	13
Dispnea	12

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