

Rapporto sull'andamento delle segnalazioni di Farmacovigilanza nella regione Emilia-Romagna. Anno 2024



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

CONTENUTI

- ☐ COS'È LA FARMACOVIGILANZA?
- ☐ COS'E' UNA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO?
- ☐ RUOLO DEI SEGNALATORI NELLA FARMACOVIGILANZA
- ☐ COME SEGNALARE UNA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO?
- ☐ GUARDA IL VIDEO SU COME SEGNALARE
- ☐ COME SEGNALARE UNA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO SUL SITO DI AIFA?
- ☐ ANDAMENTO SEGNALAZIONI FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA E TASSO SEGNALAZIONE VS ITALIA DAL 2001 AL 2024
- ☐ ANDAMENTO SEGNALAZIONI FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 TOTALE E PER CLASSIFICAZIONE ATC
- ☐ ANDAMENTO SEGNALAZIONI FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 PER SESSO E GRAVITA'
- ☐ ANDAMENTO SEGNALAZIONI FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 PER TIPOLOGIA SEGNALATORE

- ☐ APPROFONDIMENTI
 - ADR conseguenti a farmaco-interazioni e applicazione algoritmo DIPS
 - Cenni alla FARMACOVIGILANZA DI GENERE
 - Esempi di ambiti clinici con asimmetria di genere: SCLEROSI MULTIPLA
 - Esempi di ambiti clinici con asimmetria di genere: EMICRANIA

COS'È LA FARMACOVIGILANZA?

La **FARMACOVIGILANZA** è un insieme di attività finalizzate all'individuazione, valutazione e comprensione di effetti avversi o altri problemi correlati all'uso dei farmaci, mirato ad *assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.*

World Health Organisation Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2007) The importance of pharmacovigilance. <http://www.who-umc.org>.

Criticità: STUDI CLINICI INSUFFICIENTI

Gli studi spesso sono limitati in termini di dimensioni e durata, escludono popolazioni ad alto rischio, hanno un potere statistico limitato per rilevare reazioni avverse rare, ma potenzialmente gravi, che possono quindi emergere solo nel real-world setting.

CONSEGUENZE

- ☐ limitazioni di dati di sicurezza
- ☐ usi off label
- ☐ rischio di reazioni avverse rare, anche gravi
- ☐ in ambito pediatrico: inadeguate informazioni sul dosaggio; indisponibilità di formulazioni adeguate (es gtt) alla somministrazione in età pediatrica

OBIETTIVI DELLA FARMACOVIGILANZA

- ☐ riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme che si generano quando viene evidenziato un rischio noto o non noto
- ☐ identificare i fattori di rischio predisponenti la comparsa di reazioni avverse a farmaci e a vaccini nella popolazione (età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti, interazioni farmacologiche, ...)
- ☐ stimare l'incidenza delle reazioni avverse a farmaci e a vaccini
- ☐ confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica
- ☐ comunicare tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti in modo da migliorare la pratica terapeutica

Adozione da parte delle autorità competenti di appropriate azioni regolatorie al fine di prevenire o minimizzare i rischi dei medicinali e renderne l'uso sempre più sicuro.

COS'E' UNA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO?



Una reazione avversa a farmaco o a vaccino è un

effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale

- ☐ sia all'uso conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale (farmaco/vaccino)
- ☐ sia all'uso off-label, uso improprio/misuso o abuso del medicinale, errore terapeutico, esposizione per motivi professionali.

Per '**effetto**' si intende che vi sia almeno una ragionevole possibilità ipotizzata dal segnalatore di una correlazione causale tra il medicinale e l'evento avverso

Alcuni riferimenti normativi sulla farmacovigilanza

Dir 219/2006 - codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Regolamento UE 1235/2010, di modifica del Reg. UE 726/2004, operativo in Italia dal 2012, introduce importanti cambiamenti per aumentare efficacia, rapidità interventi FV, definisce ruoli e responsabilità, modifica la definizione di ADR

Regolamento UE 520/2012 in merito in particolare a requisiti e dei sistemi di qualità per la FV; metodologia per l'identificazione e processo di gestione di un segnale.

D.M. 30.04.2015 – Farmacovigilanza e procedure operative

RUOLO DEI SEGNALATORI NELLA FARMACOVIGILANZA

MEDICO

Partecipare al sistema della farmacovigilanza **consente al medico di monitorare l'andamento della terapia prescritta al paziente e, nel caso, apportare variazioni per migliorare il risultato atteso.**

In qualità di professionista sanitario che conosce in maniera approfondita lo stato di salute del paziente, il medico può **fornire dati contestuali, accurati e tempestivi al sistema di farmacovigilanza**, agevolando le attività delle autorità competenti in materia (regionali, nazionali, europee).

FARMACISTA (e altri operatori sanitari: infermieri, ostetriche ecc.)

Contribuisce a **rafforzare il rapporto tra cittadino e sistema sanitario**, concentrandosi sulla sicurezza delle cure e, nell'interazione con il paziente, **promuove la consapevolezza** dell'importanza della segnalazione di farmacovigilanza.

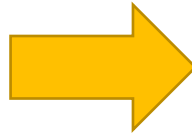
La specifica formazione gli conferisce le competenze necessarie per **rilevare prontamente le sospette reazioni avverse, anche quelle meno gravi.**

CITTADINO

Può contare sul prezioso supporto offerto dagli operatori sanitari nell'ascolto su quanto accaduto e può accedere al servizio tramite una farmacia o il proprio medico di base, oppure può utilizzare gli strumenti forniti da AIFA per **effettuare autonomamente una segnalazione** online o tramite la scheda scaricabile, compilando accuratamente tutti i campi previsti per fornire informazioni, il più possibile dettagliate, sul caso specifico.

COME SEGNALARE UNA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO?

Modalità on-line



Link AIFA

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



Oppure compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza:

- scheda di segnalazione per l'operatore sanitario
- scheda di segnalazione per il paziente/cittadino

disponibili al link:

<https://www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>

GUARDA IL VIDEO SU COME SEGNALARE AL LINK
[Farmacovigilanza: come segnalare le reazioni avverse a farmaci e a vaccini \(youtube.com\)](#)



Pensi di aver avuto
un effetto indesiderato
dopo l'assunzione di un farmaco
o di un vaccino?

**Parlane
con il medico
o il farmacista.**

Segnala gli effetti indesiderati per aumentare
le conoscenze sulla sicurezza dei medicinali
e renderli più sicuri a beneficio di tutti.

È importante che l'effetto indesiderato sia registrato
nel **Sistema Nazionale di Farmacovigilanza**.
Che tu sia un operatore sanitario operante nel territorio o nell'ospedale,
o un cittadino, puoi segnalare:

- Online sul sito AIFA:
servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/
- Oppure con la scheda scaricabile:
www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse



 **GUARDA
IL VIDEO
INFORMATIVO**

Progetto promosso dal
Centro Regionale
di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna
salute.regione.emilia-romagna.it/farmacifarmacovigilanza



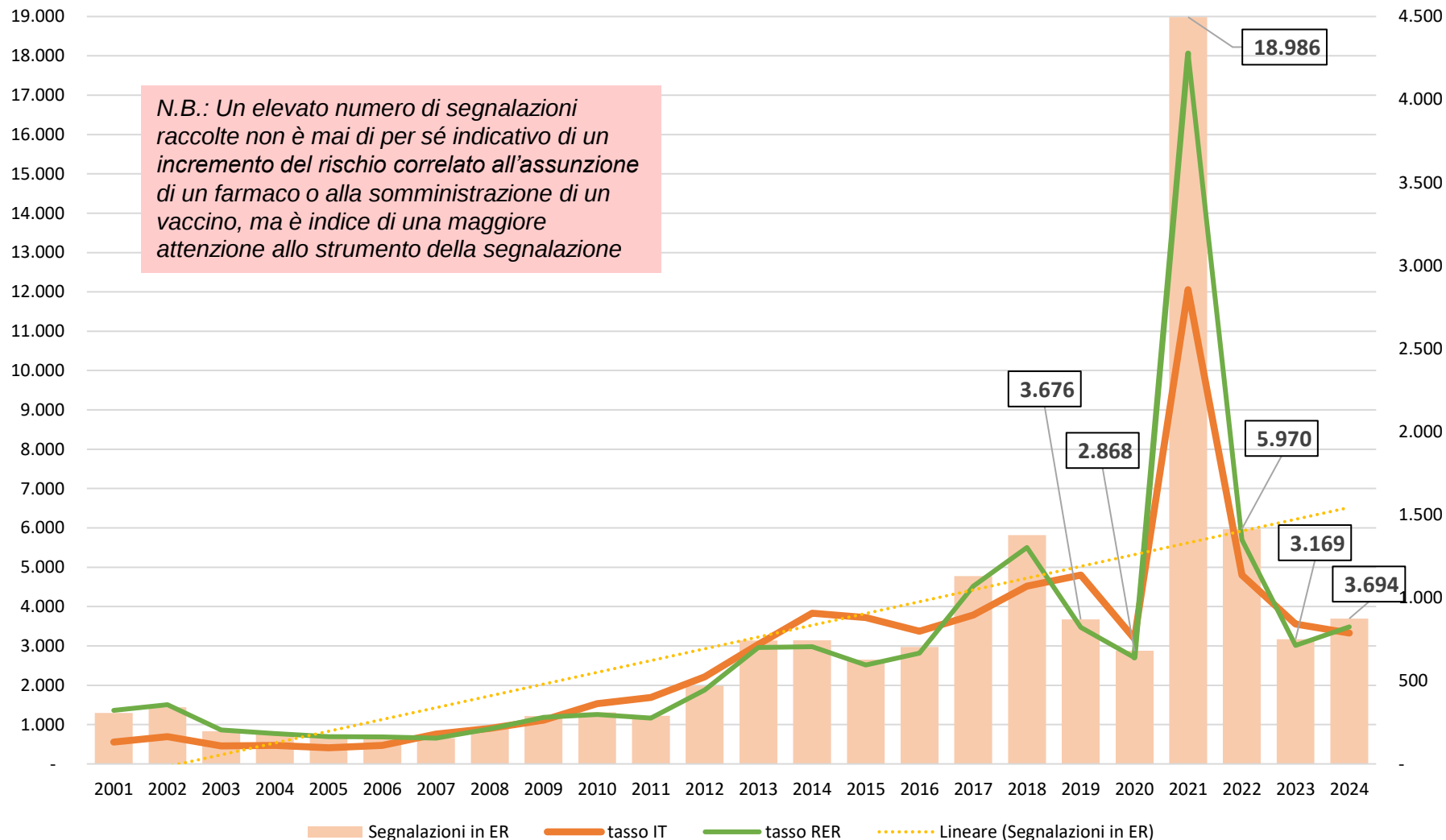
**COME SEGNALARE UNA SOSPETTA
REAZIONE AVVERSA
A FARMACO O A VACCINO SUL SITO DI AIFA?**



Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci (ADR) a cura dei medici e degli altri operatori sanitari

Informazioni sul paziente		+
Informazioni sulle sospette reazioni avverse		+
Informazioni sui test di laboratorio		+
Informazioni sui farmaci sospetti/interagenti		+
Informazioni sui farmaci concomitanti		+
Descrizione del caso e ulteriori informazioni		+
Informazioni sulla segnalazione e sul segnalatore		+

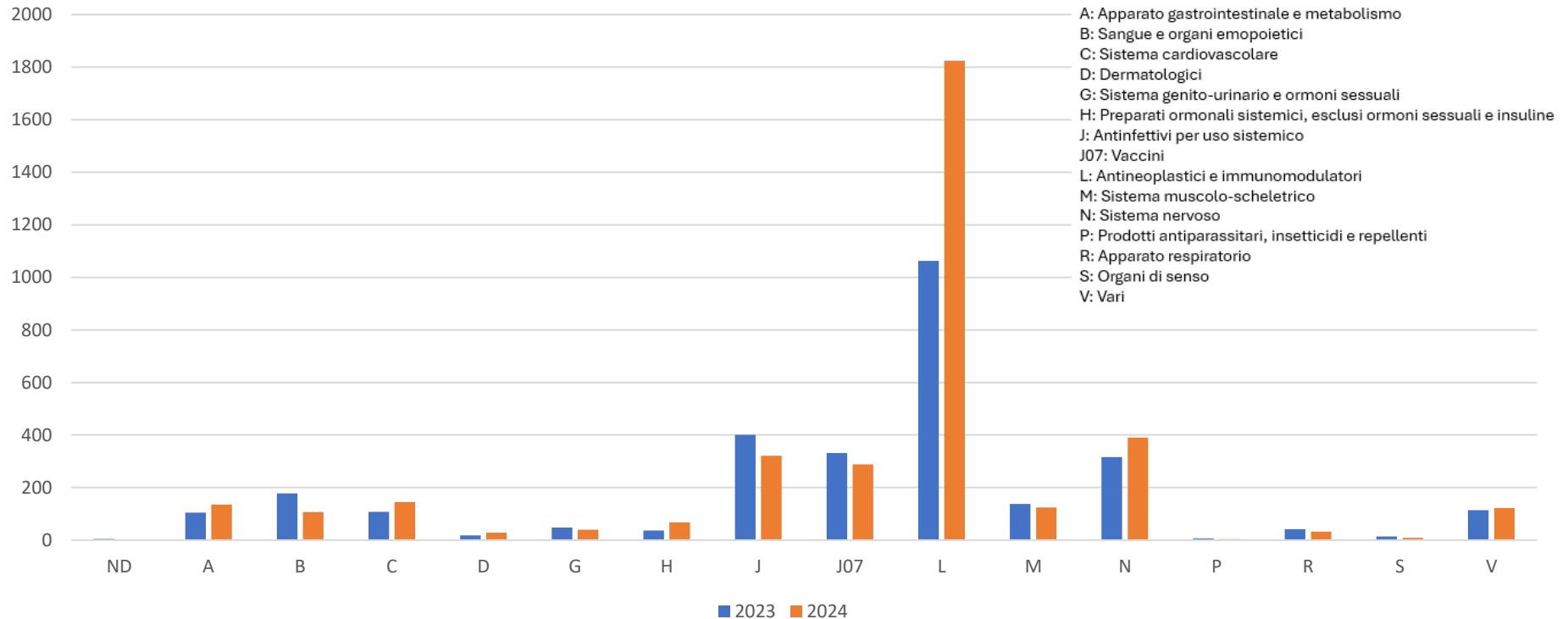
PROCEDI



ANDAMENTO SEGNALAZIONI FV FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 totale e per classificazione ATC

ANNI	N SEGNALAZIONI FV	VAR %
2023	3.169	
2024	3.694	17%

N Segnalazioni FV RER anni 2023 e 2024 per ATC



ANDAMENTO SEGNALAZIONI FV FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 PER SESSO E GRAVITA'

Sesso	anno 2023	anno 2024	% schede per sesso anno 2024
ND	54	62	
F	1.798	2.249	62%
M	1.317	1.383	38%
TOTALE	3.169	3.694	

N segnalazioni FV	ANNO 2023	ANNO 2024
NON GRAVE	2.233	2.833
GRAVE	936	861
% GRAVE/TOTALE	30%	23%

QUANDO UNA REAZIONE AVVERSA A FARMACO O A VACCINO È DEFINITA GRAVE?

Una reazione è definita **grave** quando:

- è fatale;
- provoca o prolunga l'ospedalizzazione;
- provoca invalidità grave o permanente;
- mette in pericolo la vita del paziente;
- causa anomalie congenite e/o difetti alla nascita;
- Riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze:
per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato sul suo sito una lista di eventi considerati rilevanti (*lista IME Important Medical Event*) reperibile all'indirizzo web:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
alla sezione "Reference sources and services – Important medical event list"
- riporta la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini

ANDAMENTO SEGNALAZIONI FV FARMACI/VACCINI IN EMILIA-ROMAGNA 2023 e 2024 PER TIPOLOGIA SEGNALE

Qualifica segnalatore	ANNO 2023	%	ANNO 2024	%
FARMACISTA	865	27%	1.433	39%
MEDICO OSPEDALIERO	901	28%	973	26%
MEDICO	584	18%	472	13%
PAZIENTE O ALTRA FIG. NON SANITARIA	269	8%	279	8%
ALTRO OP. SANITARIO	237	7%	191	5%
MEDICO DI MEDICINA GENERALE	123	4%	139	4%
INFERMIERE	129	4%	131	4%
MEDICO DISTRETTO	38	1%	55	1%
PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	16	1%	20	1%
AVVOCATO	7	0%	1	0%
TOTALE	3.169	100%	3.694	100%

ADR conseguenti a farmaco-interazioni e applicazione algoritmo di DIPS (1/2)

In farmacovigilanza:

i farmaci sospetti sono quei medicinali assunti dal paziente e sospettati dal segnalatore di avere determinato la reazione avversa

i farmaci concomitanti sono quei medicinali assunti dal paziente nel momento in cui viene osservata la reazione avversa che non sono considerati sospetti

la voce **interagente** dovrebbe essere selezionata nella RNF per tutti i farmaci che si sospetta abbiano dato luogo a un'interazione farmacologica. Tutti i farmaci interagenti devono essere considerati sospetti.

Come determinare se l'ADR segnalata possa essere correlata (e con quale forza causale) a un'interazione tra farmaco sospetto e altro/i farmaco/i sospetto/i o farmaci/alimenti concomitanti?

Con algoritmi, ad esempio:

- **algoritmo DIPS (Drug Interactions Probability Scale)**

ADR conseguenti a farmaco-interazioni e applicazione algoritmo di DIPS (1/2)

L'Algoritmo (DIPS - Drug Interaction Probability Scale) è uno strumento di valutazione per stimare, in presenza di uno o più eventi indesiderati manifestatisi in un paziente che assume 2 farmaci, il grado di probabilità che esso possa essere associato a una interazione. (NB. l'algoritmo di Naranjo che non prevede la possibilità di considerare contemporaneamente il contributo di più farmaci).

La valutazione delle possibili interazioni tra 2 farmaci è utile

- per trasferire sul piano della rilevanza clinica per il paziente il dato generale che si può estrapolare da una banca dati (es. domanda DIPS 1)
- per produrre informazioni di maggior affidabilità sulle interazioni tra farmaci (es. riversando il dato DIPS nella RNF).

Farmaco oggetto: quello sospettato essere responsabile dell'evento avverso

Farmaco scatenante: quello in grado di produrre le alterazioni nella risposta del "farmaco oggetto".

[INTERCheck WEB](#)

Questionario :

- 1) Sono documentati in letteratura precedenti casi di questa interazione osservati nell'uomo?
- 2) L'interazione osservata è compatibile con le proprietà farmacologiche del "farmaco scatenante" (es. induzione metabolica del farmaco "oggetto")?
- 3) L'interazione osservata è compatibile con le proprietà farmacologiche del "farmaco oggetto" (es. diminuzione del suo metabolismo)?
- 4) L'evento osservato è compatibile da un punto di vista temporale con il tempo necessario per l'insorgenza dell'interazione (es. tempo di emivita del farmaco "oggetto")?
- 5) L'interazione è regredita dopo la sospensione del "farmaco scatenante" (se non c'è stata sospensione rispondere nella categoria "Non noto o NA")?
- 6) L'interazione, nel caso in cui il "farmaco oggetto" sia stato assunto senza interruzione, è riapparsa in seguito alla nuova somministrazione del "farmaco scatenante"? (se non c'è stata sospensione rispondere nella categoria "Non noto / ND")
- 7) Ci sono cause alternative che possono ragionevolmente spiegare l'evento associato all'interazione? *
- 8) Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche (o di altri fluidi corporei) del "farmaco oggetto" compatibili con l'interazione sospettata?
- 9) L'interazione è stata confermata da evidenze oggettive che risultino compatibili con un effetto del "farmaco oggetto"? (oltre ai livelli plasmatici della domanda n.8; es. reazione avversa compatibile con proprietà farmacologiche)
- 10) L'entità dell'interazione si è rivelata maggiore nel caso in cui sia stato aumentato il dosaggio del "farmaco scatenante" o minore quando sia stato ridotto?

PUNTEGGIO TOTALE :

Probabile nesso di causalità :

Probabilità nesso di causalità :

Punteggio totale > 8 Altamente probabile
5 - 8 Probabile
2 - 4 Possibile
< 2 Incerto

IL SESSO E IL GENERE CONTANO?

- ❑ **sesso biologico** ➤ determinato durante la fecondazione da fattori genetici
- ❑ fattori ormonali, implicazioni sociali, ambientali e culturali contribuiscono a identificare differenze di **genere**
- ❑ sesso e fattori correlati al genere sono considerati importanti **modulatori del rischio di malattia** e della **risposta a trattamenti farmacologici**

- ❑ La **medicina di genere** stimola la necessità di considerare la **risposta individuale alla terapia farmacologica come elemento caratterizzante la persona nella sua interezza**
- ❑ Recentemente la **medicina di genere** ha ricevuto maggiore attenzione nella pratica medica e nella ricerca

- Legge 3/2018 di delega al Governo introduce specifico riferimento alla medicina nella sperimentazione clinica sui medicinali
- il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa: il Regolamento (EU) 536/2014 mette in evidenza con forza la necessità di condurre studi clinici nell'ottica della medicina di genere

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 16 aprile 2014
sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE



2016

JAMA November 8, 2016 Volume 316, Number 18 1865

Consideration of Sex Differences in Medicine
to Improve Health Care and Patient Outcomes



*Ministero della Salute*

Piano per l'applicazione e la diffusione
della Medicina di Genere

(in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)

Versione 6 maggio 2019

**Molte malattie comuni a uomini e donne presentano differente
incidenza, sintomatologia e gravità.**

**Uomini e donne possono presentare una diversa risposta alle
terapie e manifestare differenti frequenze e tipologie di
reazioni avverse ai farmaci.**

[...] ad esempio, [...] *sclerosi multipla*

LEGGE REGIONALE 27 giugno 2014, n. 6



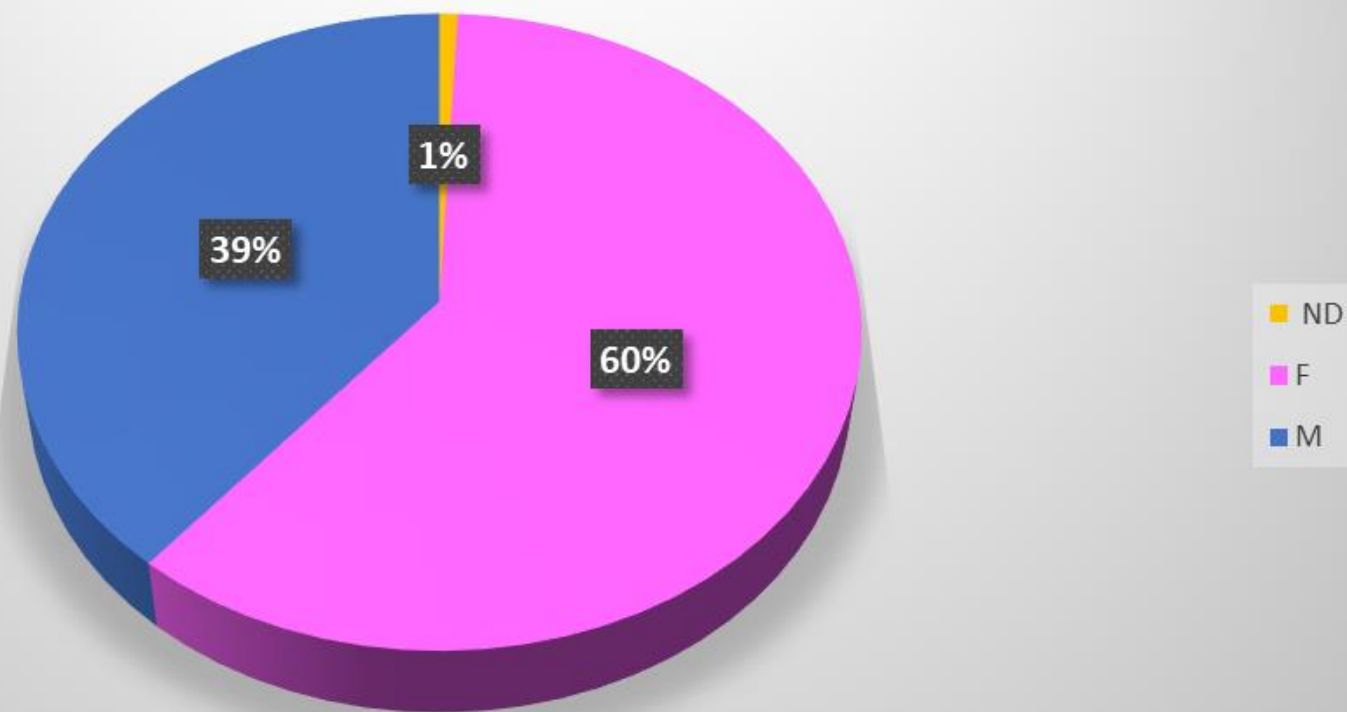
LEGGE QUADRO PER LA PARITÀ E CONTRO LE DISCRIMINAZIONI DI GENERE

Percorso avviato dalla Regione Emilia-Romagna rivolto al contrasto della cecità di genere (*gender blindness*) a sostegno **di interventi del Servizio Sanitario che contribuiscano a individuare, promuovere e monitorare i determinanti di genere anche nei percorsi diagnostico-terapeutici, nell'uso dei farmaci, nella valutazione dei dati post marketing, per fornire prestazioni appropriate e cure personalizzate**

L'influenza del sesso e del genere dovrebbero essere considerati nella valutazione/gestione di qualsiasi fase dell'assistenza sanitaria e nella considerazione della scelta del trattamento farmacologico incentrato sul paziente

N. SEGNALAZIONI PER GENERE IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA 2001-2023

Segnalazioni per sesso (%) della Regione Emilia-Romagna nella RNF dal 2001 al 2023



Esempi di ambiti clinici con asimmetria di genere: SCLEROSI MULTIPLA

- ☐ malattia invalidante ad alta complessità
- ☐ esordio giovanile (20-40 anni)
- ☐ prevalenza e incidenza in Italia rispettivamente di 130.000 e 3.400 casi/anno
- ☐ è caratterizzata da asimmetria di genere: colpisce infatti maggiormente le **donne**, con **frequenza più che doppia rispetto agli uomini**
- ☐ complesse interazioni gene-ambiente potrebbero avere un ruolo significativo nell'incidenza
- ☐ malattia demielinizzante disimmune caratterizzata da: infiammazione precoce e neuro-degenerazione progressiva che procedono assieme sin dall'inizio della malattia
- ☐ forma più comune a ricadute e remissioni (85% dei casi)
- ☐ 15% dei casi forma primariamente progressiva
- ☐ adeguate comunicazioni e informazioni al paziente (preferenze, aspettative, valori) sono fondamentali e consentono al paziente di trarne benefici anche nel gestire al meglio i sintomi e interpretarli

Dobson Eur J Neurol 2019, 26: 27–40

PERSONALIZZAZIONE DELLA CURA SM

- caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- desiderio di maternità o paternità
- eventuali comorbidità
- gravità della malattia e sua attività
- profilo di sicurezza del farmaco
- accessibilità e disponibilità del farmaco

Esempi di ambiti clinici con asimmetria di genere: SCLEROSI MULTIPLA

PROSPETTIVA GESTIONE TERAPIE SPECIFICHE

☐ Transizione

- da un approccio centrato sul farmaco a un approccio centrato sul paziente

☐ Superamento di un vecchio paradigma

- Escalation strategy: percorso terapeutico *stepwise* con iniziale prescrizione farmaci 1° linea, switch orizzontale tra farmaci di 1° linea e successivo passaggio a farmaci più potenti di 2° linea

Implica (considerando il ruolo in terapia dei farmaci e i criteri di risposta al trattamento):

- trattamento precoce di tutti i pazienti con diagnosi di SM
- uso precoce dei farmaci più efficaci (*induction strategy* o *early intensive treatment*) in considerazione di fattori individuali (prognosi, preferenze, aspettative,...) del singolo paziente
- **rapida identificazione di eventuali reazioni avverse – in particolare quelle gravi -, pronta gestione delle stesse, monitoraggi clinici accurati e tempestiva segnalazione della sospetta reazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza**



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

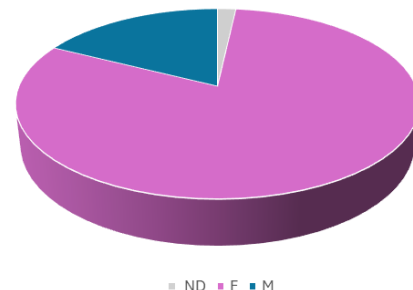
PDTA per La Sclerosi Multipla

Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza

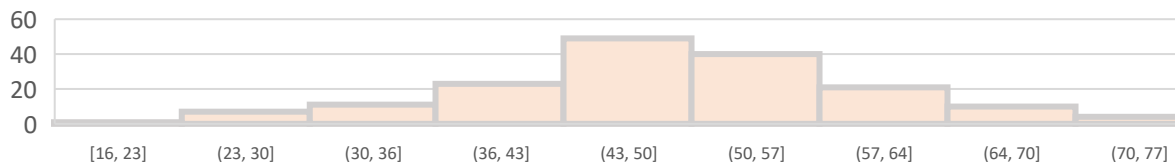
Esempi di ambiti clinici con asimmetria di genere: EMICRANIA

Segnalazioni ADR farmaci specifici antiemcranici in RER (2019-2023)

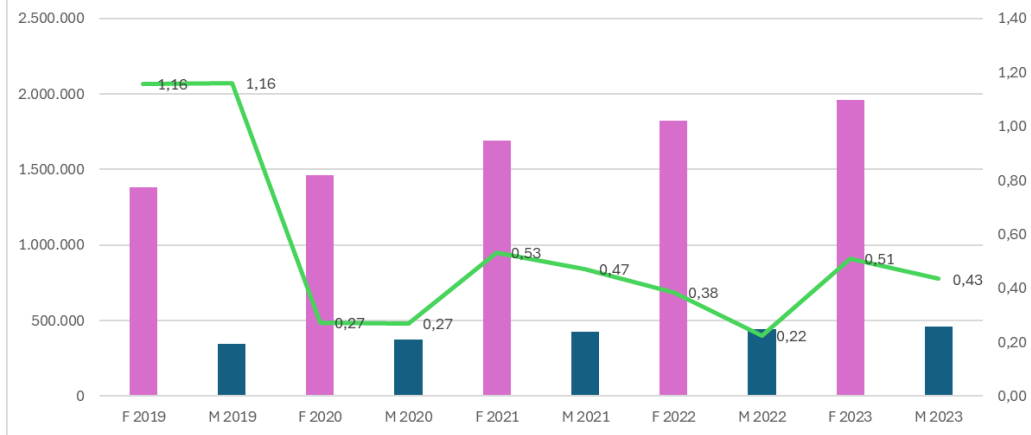
Segnalazioni (%) farmaci specifici antiemcranici
per sesso (2019-2023)



FREQUENZA CON CUI RICORRONO I VALORI ALL'INTERNO DEL SET DI DATI PER FASCE ETÀ'
(segnalazioni)



Consumo farmaci specifici antiemcranici in RER e Tasso segnalazione DDD
(n schede/100.000 DDD)



- ❑ L'emicrania, tipo di cefalea primaria più studiata, è una malattia neurologica a prevalenza femminile con un rapporto donna/uomo pari a 3:1.
- ❑ Nella donna compare soprattutto dopo il menarca, raggiungendo il massimo della sua prevalenza nella quarta e quinta decade di vita.