



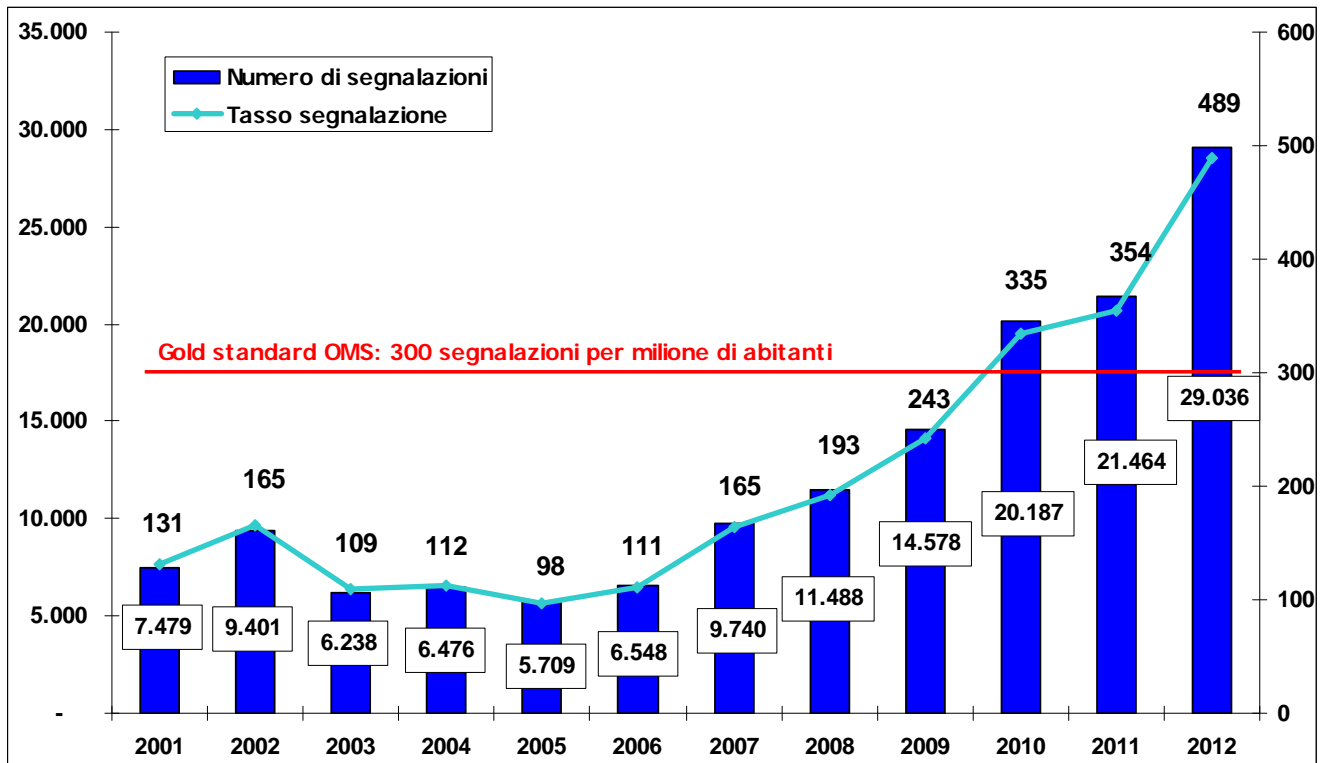
Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2012

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2012 sono state registrate in totale 148.340 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Da questa analisi sono escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura e i dati sono presentati per data di inserimento delle segnalazioni nella RNF (e quindi non per data di insorgenza della reazione avversa). Nel 2012 il numero delle segnalazioni inserite nella RNF è stato pari a 29.036, equivalente a un tasso di segnalazione di 479 segnalazioni per milione di abitanti (Grafico 1), che ha ormai superato quello di Paesi con una forte tradizione nella farmacovigilanza. Ad esempio nel Regno Unito i dati pubblicati annualmente dall’Agenzia inglese MHRA mostrano un numero di segnalazioni abbastanza costante negli ultimi quattro anni con un tasso di segnalazione che nel 2012 ha raggiunto le 409 segnalazioni per milione di abitanti.

La segnalazione italiana complessivamente ha quindi raggiunto e superato il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti, definito dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come il gold standard per un efficiente sistema di farmacovigilanza in grado di generare tempestivamente i segnali di allarme.

Grafico 1.

Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2012)



L'aumento delle segnalazioni è stato osservato sia per le segnalazioni da farmaci e sia per quelle da vaccini anche se è più consistente per i farmaci (+41%) che per i vaccini (+7%) (Grafico 2 e 3).

Ad ogni modo le due situazioni sono molto diverse: per quanto riguarda i farmaci l'incremento delle segnalazioni è continuo e a tratti molto consistente; per i vaccini si è registrato un picco di segnalazioni nel 2009 collegato alla pandemia e una nuova forte risalita nel 2011 .

Grafico 2. Andamento segnalazioni vaccini vs altri farmaci (Periodo 2001-2012)

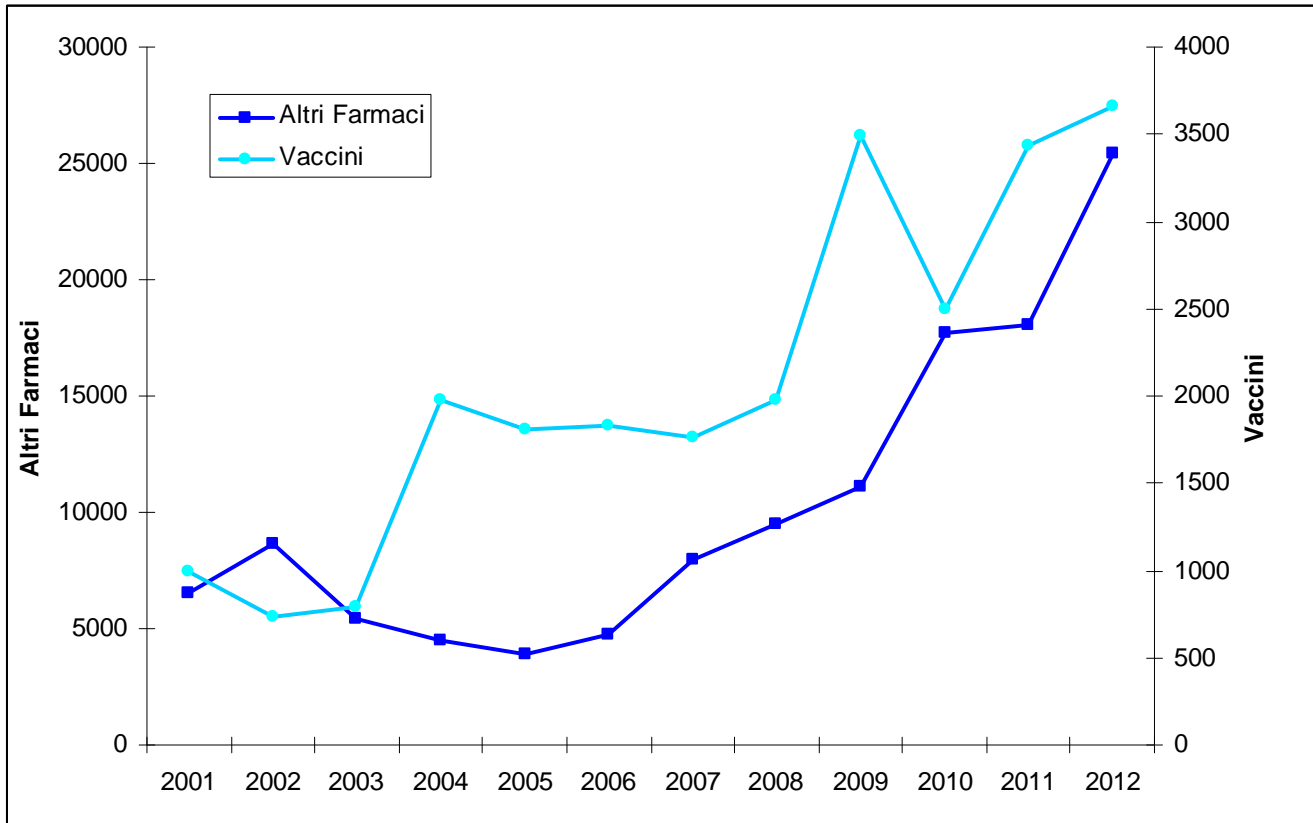
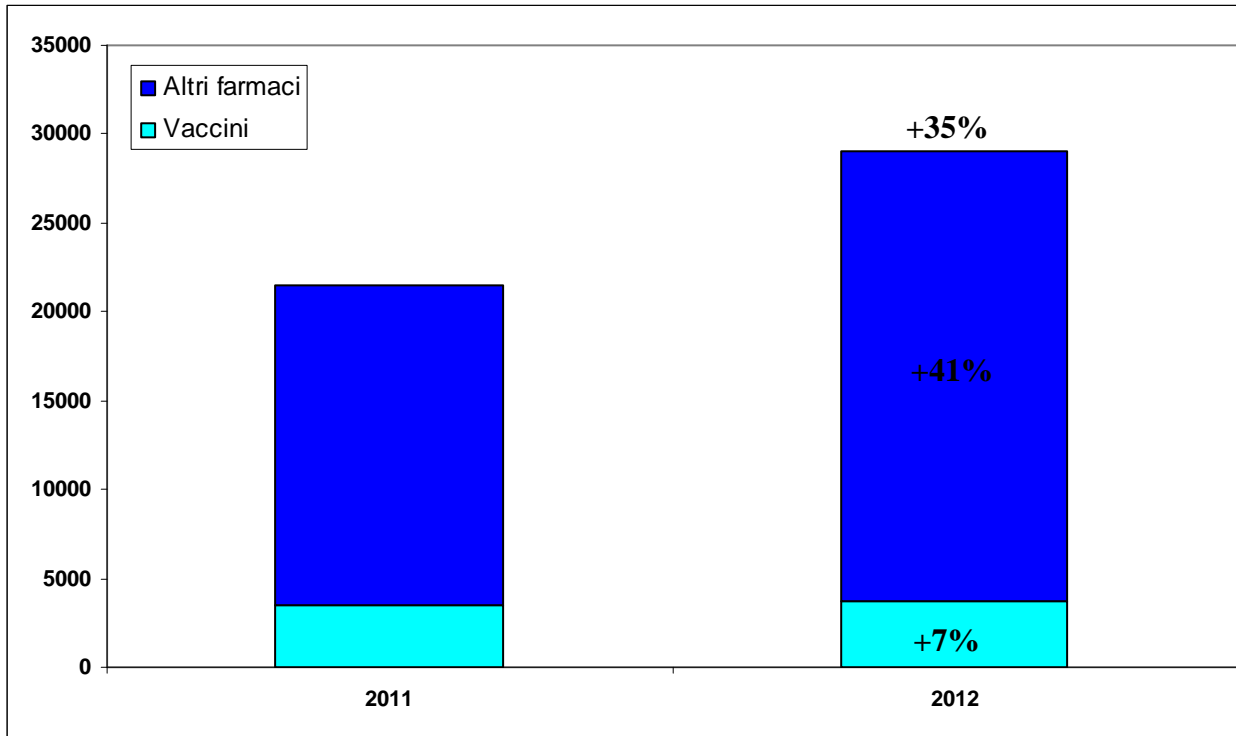


Grafico 3 Variazione percentuale dell'andamento segnalazioni vaccini vs altri farmaci (Periodo 2011-2012)



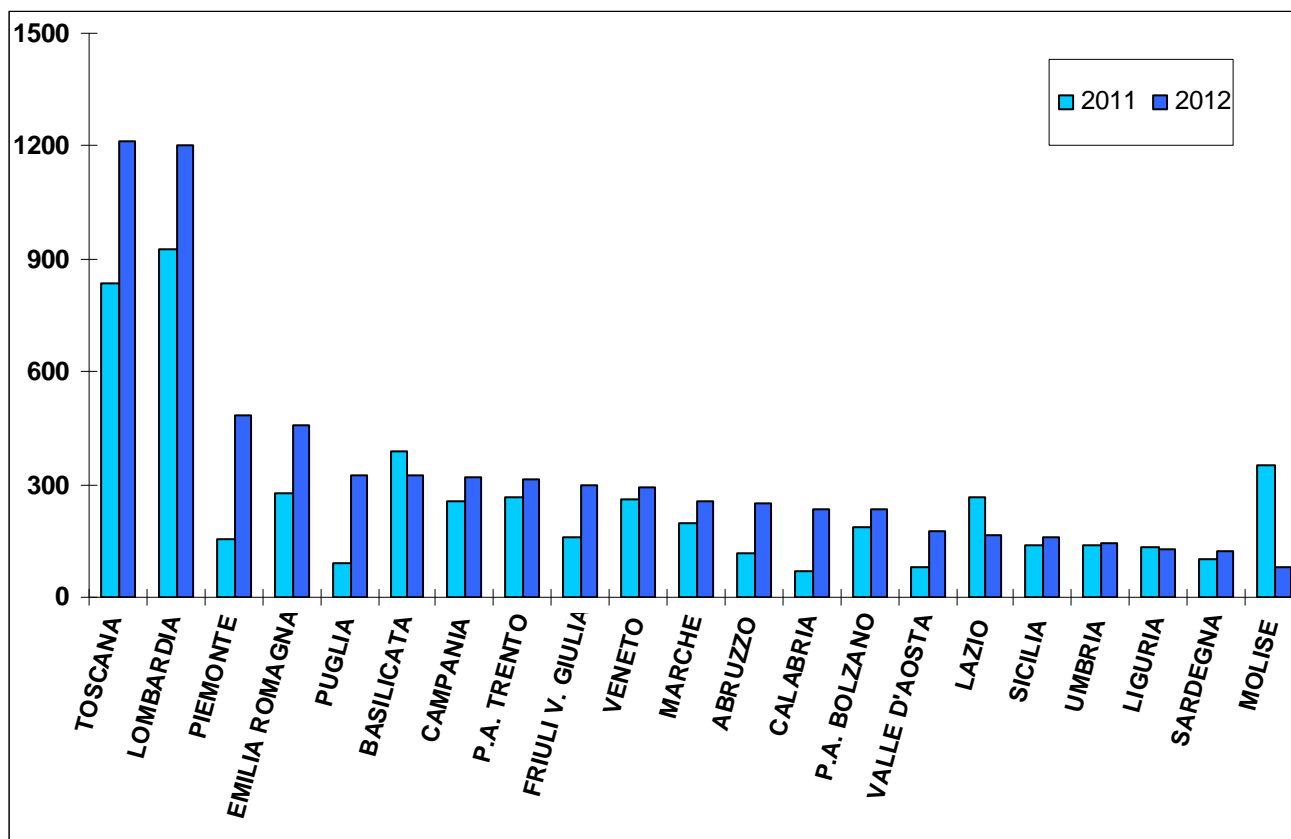
La crescita della farmacovigilanza ha interessato quasi tutte le regioni. Lombardia e Toscana hanno raggiunto nel 2012 le 1200 segnalazioni per milione di abitanti, ma, pur in presenza di una ampia variabilità, i numeri sono in crescita quasi dappertutto con Puglia, Piemonte e Calabria che nel 2012 hanno più che triplicato il loro tasso di segnalazione rispetto all'anno precedente. (Grafico 4)

Lombardia e Toscana hanno un numero di segnalazioni nettamente più alto rispetto alle altre regioni: nel 2012 il 55% delle segnalazioni italiane proviene da queste due Regioni.

Il Gold standard del tasso di segnalazione è superato da 8 Regioni: Toscana (1212), Lombardia (1200), Piemonte (482), Emilia Romagna (457), Puglia (325), Basilicata (322), Campania (319), PA Trento (316).

Solo in 4 Regioni (Molise, Lazio, Basilicata e Liguria) è stato registrato un calo delle segnalazioni.

Grafico 4. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti



Complessivamente negli ultimi quattro anni circa il 30% delle segnalazioni è grave, in larga parte perché è stato provocato o allungato il ricovero ospedaliero. (Tabella 1)

Se escludiamo le segnalazioni da vaccino la percentuale di segnalazioni gravi sale al 33% nel totale dei 4 anni (31% nel 2012).

La distribuzione in valore percentuale delle segnalazioni dell'anno 2012 è più o meno simile a quella del totale degli ultimi 4 anni.

Tabella 1. Gravità delle segnalazioni negli ultimi 4 anni

	2009	2010	2011	2012	Totale	2012%	% totale
Non grave	10516	13557	14953	20926	59952	72,00%	70,30%
Grave	4066	6631	6511	8128	25336	28,00%	29,70%
ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	2772	5052	4771	6014	18609	20,70%	21,80%
pericolo di vita	497	616	503	639	2255	2,20%	2,60%
invalidità grave o permanente	202	112	145	134	593	0,50%	0,70%
decesso	142	172	183	194	691	0,70%	0,80%
anomalie congenite/deficit del neonato	4	3	2	8	17	0,03%	0,02%
altra condizione clinicamente rilevante	449	676	907	1139	3171	3,90%	3,70%

Oltre la metà delle segnalazioni degli ultimi 4 anni viene da medici ospedalieri (57% nel solo 2012). (Tabella 2). Ancora basse le segnalazioni dai medici di medicina generale. Sarà importante nei prossimi anni attuare interventi di stimolo alla segnalazione anche in ambito della medicina territoriale.

Da segnalare che nel 2012 troviamo per la prima volta 159 schede inviate da personale operante in centri antiveleni, sulla base della nuova definizione di reazioni avverse che include i sovradosaggi, l'abuso e il misuso. Le voci altro e specialista si riferiscono quasi esclusivamente ai medici operanti nei distretti vaccinali.

Negli anni si è osservato un crescente e consistente aumento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse di provenienza dai farmacisti. L'aumento delle segnalazioni da farmacisti è certamente positivo ma va visto anche alla luce dei progetti di farmacovigilanza attiva che sono in corso negli

ultimi anni. La maggior parte delle segnalazioni proviene da farmacisti ospedalieri coinvolti in progetti di monitoraggio attivo.

La distribuzione in valore percentuale delle segnalazioni dell'anno 2012 è più o meno simile a quella del totale degli ultimi 4 anni.

Tabella 2. Provenienza delle segnalazioni negli ultimi 4 anni

Fonte	2009	2010	2011	2012	Totale	2012%	% totale
medico ospedaliero	7606	10743	11892	16465	46706	56,60%	54,20%
farmacista	1709	2377	2530	4039	10655	13,90%	12,40%
medico medicina generale	1688	1641	1582	2422	7333	8,30%	8,50%
specialista	1519	1484	1526	2152	6681	7,40%	7,80%
infermiere	569	580	807	708	2664	2,40%	3,10%
paziente	45	1703	250	626	2624	2,20%	3,00%
pediatra di libera scelta	276	263	236	379	1154	1,30%	1,30%
centro anti-veleno	0	0	0	159	159	0,50%	0,20%
azienda farmaceutica	44	26	33	45	148	0,20%	0,20%
dentista	14	14	17	13	58	0,00%	0,10%
altro	2012	1357	2591	2059	8019	7,10%	9,30%

Il maggior numero di segnalazioni del 2012 è a carico dei farmaci appartenenti alla classe ATC degli antineoplastici, degli antimicrobici, del sistema nervoso centrale, del sangue, del cardiovascolare e del sistema muscolo scheletrico. (Tabella 3)

Ad eccezione dei medicinali della categoria degli organi di senso, per tutti si registra un aumento del numero di segnalazioni.

L'aumento maggiore è stato registrato per i farmaci del sangue (+73%).

Tabella 3. Distribuzione per categoria ATC

ATC (1° livello)	Descrizione ATC	2011	2012	2011%	2012%
L	Antineoplastici e immunomodulatori	5.624	7.704	25,40%	25,50%
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	3.591	4.561	16,20%	15,10%
N	Sistema nervoso centrale	2.560	3.942	11,50%	13,00%
B	Sangue ed organi emopoietici	1.904	3.299	8,60%	10,90%
C	Sistema cardiovascolare	1.880	2.404	8,50%	7,90%
M	Sistema muscolo-scheletrico	1.670	2.346	7,50%	7,80%
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	1.396	1.570	6,30%	5,20%
V	Vari	953	1.163	4,30%	3,80%
R	Sistema respiratorio	427	544	1,90%	1,80%
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	319	384	1,40%	1,30%
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	234	333	1,10%	1,10%
D	Dermatologici	100	123	0,50%	0,40%
S	Organi di senso	121	118	0,50%	0,40%
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	69	70	0,30%	0,20%
Atc non definibile		1.321	1.704	6,00%	5,60%
Totale		20.848	28.561	94,00%	94,40%

La lista dei farmaci più segnalati riporta ai primi posti farmaci di largo consumo quali l'amoxicillina e il warfarin oppure farmaci collegati all'uso di registri. In questo caso varia la percentuale di segnalazioni gravi. (Tabella 4)

Tabella 4. Principi attivi più segnalati nel 2012

Principi attivi	N. Segn	% gravi
AMOXICILLINA/AC CLAVULANICO	1361	21%
WARFARIN	1347	36%
ACIDO ACETILSALICILICO	936	43%
LENALIDOMIDE	590	23%
OXALIPLATINO	577	30%
KETOPROFENE	560	31%
AMOXICILLINA	514	18%
SORAFENIB	460	15%
LEVOFLOXACINA	457	35%
IBUPROFENE	383	27%
CETUXIMAB	370	21%
BEVACIZUMAB	367	31%
CEFTRIAXONE	365	42%
PARACETAMOLO	351	29%
CLOPIDOGREL	306	34%
DOCETAXEL	298	31%
RITUXIMAB	298	37%
FLUOROURACILE	297	30%
PACLITAXEL	295	28%

DICLOFENAC	293	38%
IOMEPROLO	284	17%
INSULINA	276	67%
CLARITROMICINA	252	19%
CIPROFLOXACINA	247	27%
SUNITINIB	236	18%
PARACETAMOLO/CODEINA	233	33%
CARBOPLATINO	226	31%
IOPROMIDE	222	21%
NIMESULIDE	220	42%
RAMIPRIL	217	38%

Nella classifica per rango i primi tre farmaci sono sempre gli stessi, con la stessa posizione dal 2011. Più variabile la posizione per gli altri farmaci. (Tabella 5)

Tabella 5. Farmaci più segnalati nel 2012

	Segn. 2012	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010	Rango 2009
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1361	1	1	2	1
WARFARIN	1347	2	2	1	3
ACIDO ACETILSALICILICO	936	3	3	3	2
LENALIDOMIDE	590	4	5	6	13
OXALIPLATINO	577	5	8	11	18

Andamento segnalazioni ADR – Anno 2012

AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza

KETOPROFENE	560	6	6	5	5
AMOXICILLINA	514	7	4	4	4
SORAFENIB	460	8	27	21	8
LEVOFLOXACINA	457	9	7	7	8
IBUPROFENE	383	10	11	8	14
CETUXIMAB	370	11	20	23	28
BEVACIZUMAB	367	12	14	18	15
CEFTRIAXONE	365	13	10	9	7
PARACETAMOLO	351	14	12	12	21

Le reazioni più segnalate sono quelle cutanee, seguite da quelle relative alle condizioni generali, dalle gastrointestinali, da quelle del sistema nervoso e respiratorio. (Tabella 6)

Gli altri organi e sistemi sono stati coinvolti con una percentuale inferiore al 10%.

Orticarie e angioedemi sono le reazioni più segnalate.

Tabella 6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato - Anno 2011-2012

Apparato	2011	%	2012	%
Patologie della cute	6740	28,40%	8854	28,20%
Patologie sistemiche	5475	23,10%	6723	21,40%
Patologie gastrointestinali	4427	18,70%	6179	19,70%
Patologie sist. nervoso	3443	14,50%	4534	14,50%
Patologie respiratorie	2458	10,40%	3222	10,30%
Patologie del sangue	1529	6,40%	2065	6,60%
Patologie vascolari	1283	5,40%	1783	5,70%
Patologie sist. muscolo scheletrico	1500	6,30%	1731	5,50%

Andamento segnalazioni ADR – Anno 2012

AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza

Disturbi psichiatrici	980	4,10%	1608	5,10%
Esami diagnostici	1046	4,40%	1540	4,90%
Disturbi del metabolismo	812	3,40%	1283	4,10%
Patologie cardiache	981	4,10%	1181	3,80%
Patologie dell'occhio	669	2,80%	915	2,90%
Infezioni	801	3,40%	832	2,70%
Patologie renali	553	2,30%	723	2,30%
Traumatismo e avvelenamento	406	1,70%	682	2,20%
Disturbi del sist. Immunitario	401	1,70%	645	2,10%
Patologie dell'orecchio	403	1,70%	577	1,80%
Patologie del fegato	620	2,60%	506	1,60%
Tumori	287	1,20%	292	0,90%
Patologie dell'app. riproduttivo	209	0,90%	294	0,90%
Patologie endocrine	60	0,30%	106	0,30%
Patologie congenite	24	0,10%	61	0,20%
Gravidanza	60	0,30%	68	0,20%
Procedure chirurgiche	23	0,10%	48	0,20%
Circostanze sociali	6	0,00%	18	0,10%

Conclusioni

Nel 2012 è stato confermato il trend in crescita delle segnalazioni di sospette ADR da farmaci e l'aumento complessivo è stato pari a +38%.

I risultati ottenuti dimostrano come gli sforzi compiuti, nel corso degli anni, per aumentare la sensibilità verso il sistema della segnalazione di sospette reazioni avverse, siano stati fatti nella giusta direzione.

Fondamentale è stato il ruolo svolto dai CRFV e dai progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA. In futuro i progetti di farmacovigilanza dovranno essere orientati ad un maggiore coinvolgimento attivo di clinici ed altri operatori sanitari, in modo che la farmacovigilanza diventi un'attività permanente.

Perché la crescita continui è anche importante una continua attività di formazione/informazione verso gli operatori sanitari e i cittadini e soprattutto che le strutture che operano nel sistema di farmacovigilanza siano dotate di personale qualificato ed espressamente dedicato ad essa in maniera costante e continua.

Il 2012 rappresenta un anno importante per il sistema di farmacovigilanza poiché è proprio in questo anno che sono entrate in vigore le nuove disposizioni normative che si pongono come obiettivi principali l'aumento dell'efficacia, della rapidità e della trasparenza degli interventi di farmacovigilanza.

I primi effetti sul sistema di farmacovigilanza da parte della nuova legislazione europea possono già essere visti analizzando la provenienza delle segnalazioni: nel 2012 oltre la metà delle segnalazioni provengono da medici ospedalieri, ma sono state anche registrate 160 schede inviate da personale operante in centri antiveneni, sulla base della nuova definizione di reazioni avverse che include gli errori terapeutici, i sovradosaggi, l'abuso e il misuse.

L'elevato numero di segnalazioni ha consentito una efficace ricerca dei segnali. Anche da questo punto di vista la situazione è molto positiva. L'AIFA assieme ai CRFV ha continuato l'analisi periodica delle segnalazioni nazionali i cui segnali sono costantemente pubblicati sul portale dell'AIFA.

A seguito dell'entrata in vigore della nuova normativa, l'AIFA in collaborazione con i CRFV ha avviato una intensa attività di analisi delle segnalazioni registrate nella banca dati europea Eudravigilance. Ottimi risultati sono stati raggiunti anche da questo punto di vista poiché, nel corso del primo anno di attività, l'Italia ha identificato nuovi segnali che a livello europeo sono stati considerati rilevanti dal

Andamento segnalazioni ADR – Anno 2012

*AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza*

punto di vista clinico e che hanno portato all'implementazione di azioni regolatorie in tutti gli stati Membri.

PS.

Questa presentazione è stata realizzata dall'AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza* (CRFV) e ha l'obiettivo di fornire un feedback a tutti quei segnalatori che con il loro impegno hanno contribuito e continuano a contribuire al mantenimento e al miglioramento del sistema della farmacovigilanza

*CRFV: Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Sicilia, Toscana, Veneto, Umbria