CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
REGIONE SARDEGNA

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
REGIONE SARDEGNA

2022 **REPORT SEGNALAZIONE ADR**

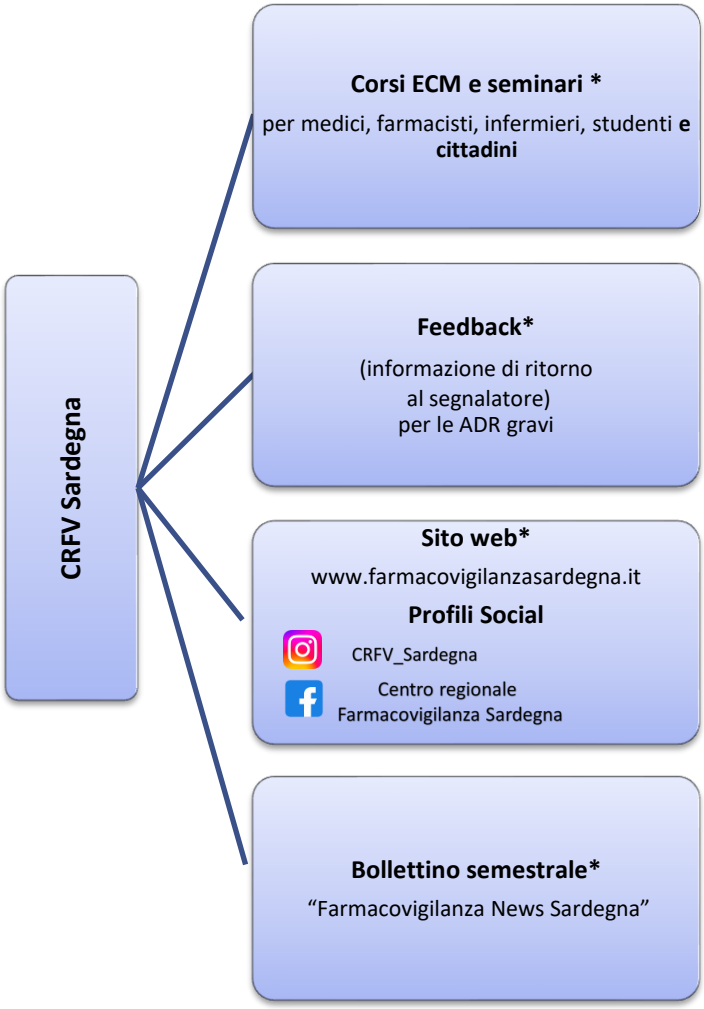
A cura di

Maria Erminia Stochino, Arianna Deidda,
Giovanni Ambu, Lorenzo Anania, Alberto Boccalini, Rita Cantone, Emanuela Elena Cau,
Antonio Congiu, Alessandra Ferrari, Daniele Pala, Enrica Maria Puddu, Giulia Rapallo

Unità Complessa Farmacologia Clinica
Azienda Ospedaliero Universitaria Cagliari
Presidio San Giovanni di Dio

Composizione del CRFV Sardegna nel 2022

Dott.ssa Maria Erminia Stochino	**Responsabile Scientifico**	Dirigente Medico, Farmacologo Clinico
Dott.ssa Arianna Deidda	Operatore/Sostituto del Responsabile	Dirigente Medico, Farmacologo Clinico
Dott.ssa Enrica Mosca	Unità Amministrativa	Amministrativo
Dott.ssa Rita Cantone	Collaboratore a contratto	Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva
Dott.ssa Emanuela Elena Cau	Collaboratore a contratto	Farmacista specializzanda I anno
Dott.ssa Alessandra Ferrari	Collaboratore a contratto	Farmacista specializzanda III anno
Dott.ssa Giulia Rapallo	Collaboratore in formazione	Medico specializzando III anno
Dott. Daniele Pala	Collaboratore in formazione	Medico specializzando III anno
Dott. Lorenzo Anania	Collaboratore in formazione	Medico specializzando II anno
Dott. Giovanni Ambu	Collaboratore in formazione	Medico specializzando II anno
Dott. Alberto Boccalini	Collaboratore in formazione	Medico specializzando II anno
Dott.ssa Enrica Maria Puddu	Collaboratore in formazione	Medico specializzando II anno
Dott. Antonio Congiu	Collaboratore in formazione	Medico specializzando I anno



*Safety Monitoring of Medicinal Products, Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre, Uppsala Monitoring Centre-WHO 2000

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) ha raggiunto gli obiettivi assegnati dalla Regione Sardegna per il 2022, registrando:

- **938 segnalazioni** di sospetta Reazione Avversa a Farmaco (ADR), di cui 365 a vaccini e 573 a farmaci, inserite dalla Sardegna nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 1° gennaio al 31 dicembre 2022.
- **Un calo del 69% della segnalazione** rispetto al 2021, in linea con il calo registrato a livello nazionale (-60%) ma lievemente più accentuato.

L'avvento dei nuovi vaccini contro il Covid-19 e le campagne di sensibilizzazione sulla segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccino hanno portato ad una maggiore attenzione alla farmacovigilanza, determinando un importante incremento delle segnalazioni nel 2021. **Nel 2022 osserviamo un tasso di 571 segnalazioni per milione di abitanti con un calo del 69% a seguito di una ridotta attenzione alle tematiche di sicurezza dei vaccini contro il Covid-19, essendo terminate le campagne di vaccinazione di massa.**

	OBIETTIVI QUALITATIVI	RISULTATI	PAGINA
1	Attività di formazione, aggiornamento e programmazione rivolta ai responsabili locali di Farmacovigilanza	2 incontri	Pag. 4
2	Monitoraggio dei progetti, regionali e interregionali, di farmacovigilanza attiva finanziati da AIFA	1 incontro	Pag. 5
3	Aggiornamento sito web **www.farmacovigilanzasardegna.it**	181 notizie formative/informative 1640 utenti attivi iscritti	Pag. 6
4	Creazione del profilo Facebook e Instagram del CRFV Sardegna	213 follower	Pag. 7
5	Bollettino semestrale di Farmacovigilanza della Regione Sardegna	2 numeri	Pag. 8
6	Aggiornamento in tema di Farmacovigilanza attraverso la partecipazione a meeting e/o congressi nazionali e/o internazionali	Partecipazione a 1 meeting internazionale e 1 nazionale	Pag. 9

	OBIETTIVI QUANTITATIVI	RISULTATI	PAGINA
1	Incentivare le segnalazioni di sospette ADR da parte degli operatori sanitari della Sardegna	4 incontri con 45 operatori sanitari partecipanti e 100 studenti in Medicina e Chirurgia 4 incontri con 80 medici in formazione	Pag. 10
2	Incentivare le segnalazioni di sospette ADR da parte dei farmacisti operanti nelle farmacie aperte al pubblico	2 incontri con 19 partecipanti	Pag. 11
3	Elaborazione e invio informazione di ritorno (feedback) al segnalatore per tutte le ADR gravi, complete e valutabili ricevute dal CRFV	190 feedback per il 100% delle ADR gravi, complete e valutabili ricevute da operatori sanitari	Pag. 11

Analisi della segnalazione in Sardegna nel 2022	**Pag. 12**
Conclusioni	**Pag. 19**

1° OBIETTIVO QUALITATIVO	**Attività di formazione, aggiornamento e programmazione rivolta ai Responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV)**
INDICATORE	Numero incontri svolti/anno
RISULTATO	2 incontri

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della Sardegna, istituito nel 2013 presso l'Unità Complessa di Farmacologia Clinica della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, è parte integrante del sistema nazionale di Farmacovigilanza, che fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Tra i suoi compiti istituzionali c'è lo svolgimento di attività di formazione / informazione indipendente sulla sicurezza di farmaci e vaccini, rivolte ad operatori sanitari e cittadini. Il CRFV opera in stretta collaborazione con i Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), ossia i diretti interlocutori dei segnalatori.

In attuazione degli obiettivi annuali assegnati dall'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna, e secondo quanto disposto dalle Linee Guida AIFA, il CRFV nel 2022 ha organizzato 2 incontri rivolti ai RLFV. Come per l'anno precedente il CRFV ha richiesto e ottenuto l'accreditamento ECM degli incontri da parte dell'Ufficio Formazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari.

Il primo workshop (10 e 25 marzo 2022, h 10:00 - 14.00) aveva l'obiettivo di programmare e condividere l'attività annuale. I due moduli hanno visto la partecipazione degli undici RLFV.
Nel primo modulo, dopo un'introduzione di Rita Cantone che ha anche portato i saluti della Responsabile Regionale di Farmacovigilanza, Arianna Deidda ha presentato il report CRFV 2021 ed esposto lo stato dell'arte della segnalazione in Sardegna nel 2022, sottolineandone le criticità per singola struttura. Maria Erminia Stochino ha introdotto gli obiettivi 2022 dettagliando le attività programmate. Emanuela Elena Cau e Alessandra Ferrari hanno presentato il progetto di creazione dei profili social del CRFV su Facebook e Instagram. Infine, Alessandra Ferrari ha focalizzato l'attenzione sul Controllo di qualità, discutendo criticità e opportunità di miglioramento.
Nel secondo modulo si sono susseguiti gli interventi dei responsabili locali che hanno analizzato, nel dettaglio, i dati relativi alla propria struttura con lo stato dell'arte della segnalazione ADR nel I trimestre 2022, raffrontando i dati col trimestre precedente sottolineandone le novità, criticità, obiettivi ed opportunità; su questa base è stata impostata una costruttiva discussione nel tentativo di trovare adeguate soluzioni.

Il secondo workshop (5 e 15 Dicembre 2022, h 10.00 – 14.00) nasceva dall'esigenza di analizzare, con i RLFV, lo stato dell'arte delle attività svolte e in programmazione. L'altro obiettivo era quello di iniziare a conoscere i deputy dei RLFV, nominati in concomitanza con il lancio della nuova RNF in modo da intraprendere la formazione iniziale in FV e introdurli nelle attività del CRFV.
Nel primo modulo Maria Erminia Stochino ha introdotto l'incontro illustrando le attività e gli obiettivi raggiunti nel 2022 e la programmazione per il 2023, stimolando i presenti a fornire suggerimenti e proponendo la realizzazione di corsi di formazione a piccoli gruppi su anticorpi monoclonali rivolti agli operatori sanitari. Arianna Deidda ha illustrato lo stato dell'arte della segnalazione in Sardegna nel 2022, con particolare focus sui dati del II semestre e un'analisi dettagliata delle segnalazioni, sottolineando le variazioni rispetto al semestre precedente ed evidenziando le criticità. Emanuela Elena Cau ha presentato la nuova RNF, evidenziando criticità e opportunità di miglioramento. Infine, Maria Erminia Stochino ha presentato i Progetti di Farmacovigilanza Attiva: relazioni e rendicontazioni (vedi 2°obiettivo qualitativo).
Nel secondo modulo, dopo una presentazione di Alessandra Ferrari sullo stato dell'arte dei profili social del CRFV, si sono susseguiti gli interventi dei responsabili locali che hanno analizzato, nel dettaglio, i dati relativi alla propria struttura, raffrontando i dati del I semestre con quelli del II semestre del 2022 sottolineandone

le novità, criticità, obiettivi ed opportunità; su questa base è stata impostata una costruttiva discussione nel tentativo di trovare giuste soluzioni.

Incontro	Edizione	Data	Modalità	Partecipanti
Workshop RLFV 2022	I	10 e 25 marzo 2022	In presenza	CRFV Responsabile Regionale FV Responsabili Locali FV Deputy RLFV Specializzandi e borsisti
	II	5 e 15 dicembre 2022	In presenza	

2° OBIETTIVO QUALITATIVO	**Monitoraggio dei progetti, regionali e interregionali, di farmacovigilanza attiva finanziati da AIFA**
INDICATORE	Numero incontri
RISULTATO	1 incontro

Si tratta di un nuovo obiettivo individuato dalla Regione che prevedeva la richiesta di trasmissione e verifica della completezza della documentazione di rendicontazione per la valutazione delle attività con le relative relazioni tecnico-scientifiche e rendicontazioni economiche intermedie e conclusive dei progetti regionali e interregionali, secondo le modalità individuate nella Convenzione AIFA-Regione.

Tale richiesta riguarda 5 progetti di farmacovigilanza attiva finanziati da AIFA. L'interazione con i Responsabili dei progetti è avvenuta inizialmente tramite scambi di e-mail e successivamente si è discusso lo stato di avanzamento degli stessi il 5/12/2022, in occasione del I modulo del II Workshop dei Responsabili locali di Farmacovigilanza. L'interazione è stata proficua con la ricezione della documentazione completa per 4 strutture su 6: AOU Cagliari, AOU Sassari, ASL Sassari e ARNAS Brotzu. Per 2 strutture su 6 non abbiamo ricevuto risposta nonostante ripetuti solleciti: ASL Carbonia e ASL Sanluri.

Titolo del progetto	Struttura
Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse immuno-correlate durante la terapia con i farmaci inibitori dei checkpoint immunologici (Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, eventuali farmaci di nuova immissione in commercio)	AOU Cagliari
Antimicrobial Stewardship in pediatria: monitoraggio delle resistenze e studio delle sospette reazioni avverse correlate ai farmaci antimicrobici	AOU Sassari
Progetto di Farmacovigilanza: il paziente in età geriatrica, riconoscere le ADR in pazienti anziani politrattati in ospedale e sul territorio	ASL Carbonia
Promozione di un sistema di sorveglianza e monitoraggio sull'uso di farmaci NAO in pazienti precedentemente trattati con altri farmaci dello stesso gruppo o con altri anticoagulanti orali	ASL Sanluri
Uso appropriato e sicuro dei medicinali nei pazienti anziani in ADI (Assistenza domiciliare integrata) e istituzionalizzati in RSA: prevenzione delle interazioni farmacologiche e delle potenziali reazioni avverse a farmaci	ASL Sassari
Monitoraggio e valutazione delle reazioni avverse in ambito pediatrico ospedaliero	ARNAS Brotzu

3° OBIETTIVO QUALITATIVO	**Aggiornamento del sito web www.farmacovigilanzasardegna.it**
INDICATORE	Numero di notizie formative/informative inserite Numero di iscritti alla newsletter
RISULTATO	181 notizie formativo/informative inserite 1640 utenti attivi iscritti alla newsletter

Il sito del CRFV Sardegna **www.farmacovigilanzasardegna.it**, online dal 21/10/2020, ha pubblicato nel corso del 2022 numerose notizie di sicurezza sui farmaci e i vaccini provenienti da articoli di letteratura e agenzie regolatorie. In particolare, una sezione specifica del sito contiene tutte le **Note informative AIFA-EMA** dirette agli operatori sanitari. Durante l'anno, alcuni degli argomenti di sicurezza che sono stati approfonditi hanno riguardato gli anticorpi monoclonali e i vaccini e i farmaci contro il COVID-19. Inoltre, sono stati recentemente pubblicati alcuni **abstract** presentati ai convegni a cui hanno partecipato gli operatori del Centro, focalizzati sui dati sulla sicurezza dei farmaci in Sardegna.

Nel 2022 sono state pubblicate **181 notizie**, comprese le note informative, con un numero medio di notizie a settimana pari a circa **3,5**. L'obiettivo di pubblicare almeno 2 notizie a settimana è stato perciò ampiamente raggiunto. Il numero di utenti attivi iscritti alla newsletter è pari a **1640,** con un incremento del **1,67%** circa rispetto all'anno precedente. Nell'arco temporale 2011-2022 si osserva un progressivo incremento degli utenti attivi iscritti alla newsletter del sito. Gli utenti iscritti alla newsletter nel corso del 2020 si sono ridotti rispetto al 2019 perché con il lancio del nuovo sito alcuni indirizzi non più attivi sono stati eliminati.

4° OBIETTIVO QUALITATIVO — **Creazione del profilo Facebook e Instagram del CRFV Sardegna**

A giugno 2022 il CRFV ha creato i profili social Instagram e Facebook. Questa idea è nata dalla consapevolezza che negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione della comunicazione, con al centro proprio i social media, che hanno il vantaggio di essere veloci, poco costosi, avere un'elevata visibilità, permettere di raggiungere un ampio pubblico ed essere interattivi. Inoltre, l'emergenza Covid ha aumentato l'utilizzo della comunicazione digitale.

Le pagine hanno come obiettivi: la diffusione della cultura della farmacovigilanza, la consapevolezza sulla sicurezza di farmaci e vaccini e l'invito alla segnalazione spontanea.
La gestione dei profili prevede la creazione di nuovi contenuti riguardanti la sicurezza dei farmaci e la ricondivisione di contenuti di altre pagine, infatti già altre istituzioni utilizzano da tempo i social come strumento di comunicazione.

Periodicamente vengono valutate le statistiche del numero di accessi, la provenienza, le fasce d'età e le interazioni.
Dal 7 al 13 novembre le nostre pagine hanno aderito alla campagna annuale promossa dall'Uppsala Monitoring Centre per la sensibilizzazione alla segnalazione di eventi avversi attraverso i social media. Il Centro di Uppsala ha messo a disposizione in diversi paesi materiale informativo digitale da condividere nelle proprie pagine al fine di incentivare la segnalazione e promuovere la consapevolezza sull'uso corretto dei farmaci. Attualmente la pagina Instagram conta 218 follower e 13 post pubblicati.

CRFV_Sardegna

Centro regionale Farmacovigilanza Sardegna

5° OBIETTIVO QUALITATIVO

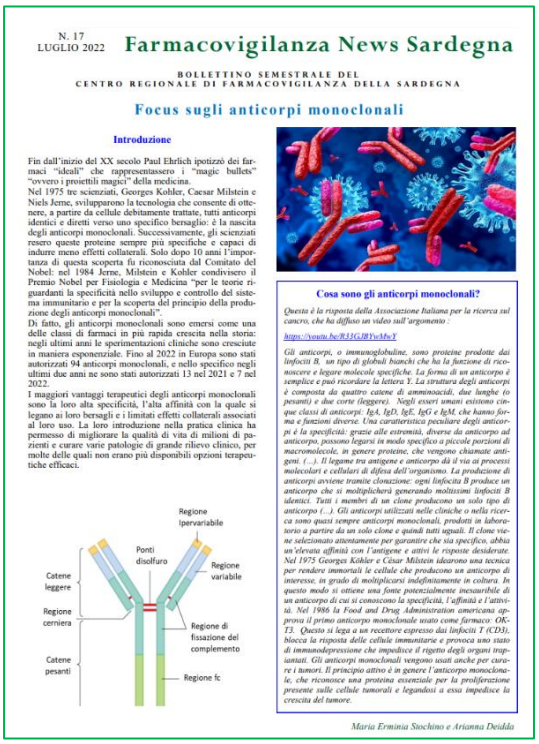
Bollettino di Farmacovigilanza della Regione Sardegna

Due numeri del Bollettino semestrale di Farmacovigilanza della Regione Sardegna Sono stati pubblicati sull'apposita pagina del sito web **www.farmacovigilanzasardegna.it** ed inviati, tramite newsletter, agli utenti iscritti.

Come verrà discusso in seguito, il CRFV ha ritenuto opportuno scegliere gli anticorpi monoclonali come focus dei nuovi corsi formativi destinati agli operatori sanitari della Sardegna, vista l'importanza e l'attualità dell'argomento. Poiché il Bollettino continua a rappresentare uno strumento di continuità delle attività formative del CRFV, si è deciso di dedicare il primo numero di luglio 2022 interamente a questo argomento.

Gli anticorpi monoclonali rappresentano infatti un'importante strategia terapeutica, la cui introduzione nella pratica clinica ha permesso di migliorare la qualità di vita di milioni di pazienti e curare varie patologie di grande rilievo clinico, per molte delle quali non erano più disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per questo motivo, gli anticorpi monocolonali sono attualmente una delle classi di farmaci in più rapida crescita nella storia.

Il Bollettino di dicembre è stato dedicato a un tema che il nostro Centro ha considerato sempre di importanza cruciale, rappresentandone un punto di forza, per la promozione della cultura della farmacovigilanza: "La comunicazione in Farmacovigilanza". In entrambi i numeri è stata pubblicata un'analisi dettagliata dell'andamento delle segnalazioni di sospette ADR in Sardegna.



N. 17
LUGLIO 2022

Farmacovigilanza News Sardegna

BOLLETTINO SEMESTRALE DEL
CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA SARDEGNA

Focus sugli anticorpi monoclonali

Introduzione

Fin dall'inizio del XX secolo Paul Ehrlich ipotizzò dei farmaci "ideali" che rappresentassero i "magic bullets" "ovvero i proiettili magici" della medicina.
Nel 1975 tre scienziati, Georges Kohler, Caesar Milstein e Niels Jerne, svilupparono la tecnologia che consente di ottenere, a partire da cellule debitamente trattate, tutti anticorpi identici e diretti verso uno specifico bersaglio: è la nascita degli anticorpi monoclonali. Successivamente, gli scienziati resero queste proteine sempre più specifiche e capaci di indurre meno effetti collaterali. Solo dopo 10 anni l'importanza di questa scoperta fu riconosciuta dal Comitato del Nobel: nel 1984 Jerne, Milstein e Kohler condivisero il Premio Nobel per Fisiologia e Medicina "per le teorie riguardanti la specificità nello sviluppo e controllo del sistema immunitario e per la scoperta del principio della produzione degli anticorpi monoclonali".
Di fatto, gli anticorpi monoclonali sono emersi come una delle classi di farmaci in più rapida crescita nella storia: negli ultimi anni le sperimentazioni cliniche sono cresciute in maniera esponenziale. Fino al 2022 in Europa sono stati autorizzati 94 anticorpi monoclonali, e nello specifico negli ultimi due anni ne sono stati autorizzati 13 nel 2021 e 7 nel 2022.
I maggiori vantaggi terapeutici degli anticorpi monoclonali sono la loro alta specificità, l'alta affinità con la quale si legano ai loro bersagli e i limitati effetti collaterali associati al loro uso. La loro introduzione nella pratica clinica ha permesso di migliorare la qualità di vita di milioni di pazienti e curare varie patologie di grande rilievo clinico, per molte delle quali non erano più disponibili opzioni terapeutiche efficaci.

Regione Ipervariabile
Ponti disolfuro
Regione variabile
Catene leggere
Regione cerniera
Regione di fissazione del complemento
Catene pesanti
Regione fc

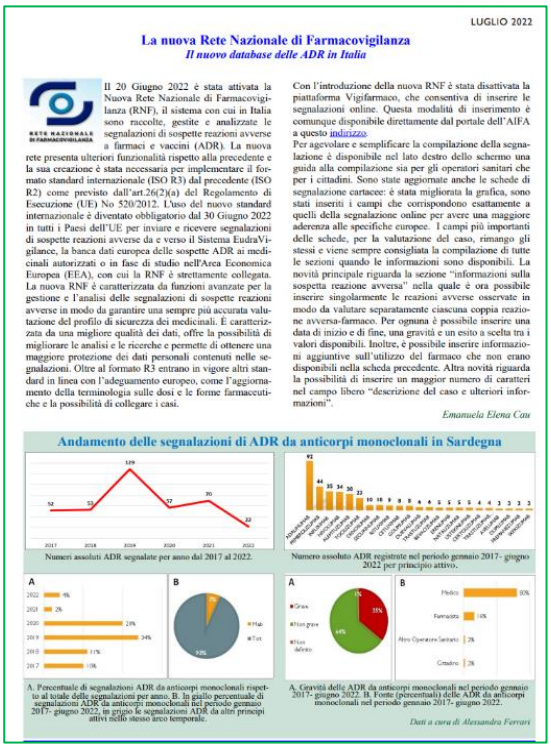
Cosa sono gli anticorpi monoclonali?

Questa è la risposta della Associazione Italiana per la ricerca sul cancro, che ha diffuso un video sull'argomento :

https://youtu.be/R33GJBYwMuY

Gli anticorpi, o immunoglobuline, sono proteine prodotte dai linfociti B, un tipo di globuli bianchi che ha la funzione di riconoscere e legare molecole specifiche. La forma di un anticorpo è semplice e può ricordare la lettera Y. La struttura degli anticorpi è composta da quattro catene di amminoacidi, due lunghe (o pesanti) e due corte (leggere). Negli esseri umani esistono cinque classi di anticorpi: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, che hanno forma e funzioni diverse. Una caratteristica peculiare degli anticorpi è la specificità: grazie alle estremità, diverse da anticorpo ad anticorpo, possono legarsi in modo specifico a piccole porzioni di macromolecole, in genere proteine, che vengono chiamate antigeni. (…). Il legame tra antigene e anticorpo dà il via ai processi molecolari e cellulari di difesa dell'organismo. La produzione di anticorpi avviene tramite clonazione: ogni linfocita B produce un anticorpo che si moltiplicherà generando moltissimi linfociti B identici. Tutti i membri di un clone producono un solo tipo di anticorpo (…). Gli anticorpi utilizzati nelle cliniche o nella ricerca sono quasi sempre anticorpi monoclonali, prodotti in laboratorio a partire da un solo clone e quindi tutti uguali. Il clone viene selezionato attentamente per garantire che sia specifico, abbia un'elevata affinità con l'antigene e attivi le risposte desiderate. Nel 1975 Georges Köhler e César Milstein idearono una tecnica per rendere immortali le cellule che producono un anticorpo di interesse, in grado di moltiplicarsi indefinitamente in coltura. In questo modo si ottiene una fonte potenzialmente inesauribile di un anticorpo di cui si conoscono la specificità, l'affinità e l'attività. Nel 1986 la Food and Drug Administration americana approvò il primo anticorpo monoclonale usato come farmaco: OKT3. Questo si lega a un recettore espresso dai linfociti T (CD3); blocca la risposta delle cellule immunitarie e provoca uno stato di immunodepressione che impedisce il rigetto degli organi trapiantati. Gli anticorpi monoclonali vengono usati anche per curare i tumori. Il principio attivo è in genere l'anticorpo monoclonale, che riconosce una proteina essenziale per la proliferazione presente sulle cellule tumorali e legandosi a essa impedisce la crescita del tumore.

Maria Erminia Stochino e Arianna Deidda



LUGLIO 2022

La nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza
Il nuovo database delle ADR in Italia

Il 20 Giugno 2022 è stata attivata la Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il sistema con cui in Italia sono raccolte, gestite e analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR). La nuova rete presenta ulteriori funzionalità rispetto alla precedente e la sua creazione è stata necessaria per implementare il formato standard internazionale (ISO R3) dal precedente (ISO R2) come previsto dall'art.26(2)(a) del Regolamento di Esecuzione (UE) No 520/2012. L'uso del nuovo standard internazionale è diventato obbligatorio dal 30 Giugno 2022 in tutti i Paesi dell'UE per inviare e ricevere segnalazioni di sospette reazioni avverse da e verso il Sistema EudraVigilance, la banca dati europea delle sospette ADR ai medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea (EEA), con cui la RNF è strettamente collegata. La nuova RNF è caratterizzata da funzioni avanzate per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali. È caratterizzata da una migliore qualità dei dati, offre la possibilità di migliorare le analisi e le ricerche e permette di ottenere una maggiore protezione dei dati personali contenuti nelle segnalazioni. Oltre al formato R3 entrano in vigore altri standard in linea con l'adeguamento europeo, come l'aggiornamento della terminologia sulle dosi e le forme farmaceutiche e la possibilità di collegare i casi.

Con l'introduzione della nuova RNF è stata disattivata la piattaforma Vigifarmaco, che consentiva di inserire le segnalazioni online. Questa modalità di inserimento è comunque disponibile direttamente dal portale dell'AIFA a questo indirizzo.
Per agevolare e semplificare la compilazione della segnalazione è disponibile nel lato destro dello schermo una guida alla compilazione sia per gli operatori sanitari che per i cittadini. Sono state aggiornate anche le schede di segnalazione cartacee: è stata migliorata la grafica, sono stati inseriti i campi che corrispondono esattamente a quelli della segnalazione online per avere una maggiore aderenza alle specifiche europee. I campi più importanti delle schede, per la valutazione del caso, rimangono gli stessi e viene sempre consigliata la compilazione di tutte le sezioni quando le informazioni sono disponibili. La novità principale riguarda la sezione "informazioni sulla sospetta reazione avversa" nella quale è ora possibile inserire singolarmente le reazioni avverse osservate in modo da valutare separatamente ciascuna coppia reazione avversa-farmaco. Per ognuna è possibile inserire una data di inizio e di fine, una gravità e un esito a scelta tra i valori disponibili. Inoltre, è possibile inserire informazioni aggiuntive sull'utilizzo del farmaco che non erano disponibili nella scheda precedente. Altra novità riguarda la possibilità di inserire un maggior numero di caratteri nel campo libero "descrizione del caso e ulteriori informazioni".

Emanuela Elena Cau

Andamento delle segnalazioni di ADR da anticorpi monoclonali in Sardegna

Numeri assoluti ADR segnalate per anno dal 2017 al 2022.

Numero assoluto ADR registrate nel periodo gennaio 2017- giugno 2022 per principio attivo.

A. Percentuale di segnalazioni ADR da anticorpi monoclonali rispetto al totale delle segnalazioni per anno. B. In giallo percentuale di segnalazioni ADR da anticorpi monoclonali nel periodo gennaio 2017- giugno 2022, in grigio le segnalazioni ADR da altri principi attivi nello stesso arco temporale.

A. Gravità delle ADR da anticorpi monoclonali nel periodo gennaio 2017- giugno 2022. B. Fonte (percentuali) delle ADR da anticorpi monoclonali nel periodo gennaio 2017- giugno 2022.

Dati a cura di Alessandra Ferrari

N. 18
DICEMBRE 2022

Farmacovigilanza News Sardegna

BOLLETTINO SEMESTRALE DEL
CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA SARDEGNA

La comunicazione in Farmacovigilanza

6° OBIETTIVO QUALITATIVO — **Aggiornamento in tema di Farmacovigilanza attraverso la partecipazione a meeting e/o congressi nazionali e/o internazionali**

Il CRFV ha partecipato per la prima volta al Meeting della International Society of Pharmacovigilance (ISOP), la cui 21ª edizione si è tenuta a Verona dal 20 al 23 settembre 2022, presentando tre poster:

- "Reporting ADR as a Citizen: Analysis of Data from Sardinian Region (P32)"
- "Covid-19 Vaccines and Menstrual Disorders: Reports from Sardinian Regional Centre of Pharmacovigilance (P144)"
- "Safety and Tolerability of Dimethylfumarate, an Analysis of Pharmacovigilance Data Within the Region of Sardinia" (P258)

Gli abstract dei nostri contributi sono stati pubblicati sulla rivista Drug Safety (Drug Saf 2022; 45:1111–1327, https://doi.org/10.1007/s40264-022-01219-7).

Il CRFV ha preso parte anche quest'anno al consueto evento organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità "XXXI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia", che si è tenuto a Roma il 16 dicembre 2022, presentando quattro poster:

- "Analisi delle reazioni avverse da anticorpi monoclonali nella Regione Sardegna"
- "Andamento delle segnalazioni di reazioni avverse in Sardegna durante la pandemia"
- "Reazioni avverse a farmaci calcio omeostatici: analisi dei dati della Sardegna"
- "Sicurezza dei sali di litio: esperienza della Lithium Clinic di Cagliari"

1° OBIETTIVO QUANTITATIVO	**Incentivare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaco da parte degli operatori sanitari della Sardegna**
INDICATORE	Numero incontri svolti/anno
RISULTATO	4 incontri con 45 operatori sanitari partecipanti

Il CRFV persegue uno dei suoi principali compiti istituzionali, ossia la promozione della segnalazione spontanea attraverso l'attività di formazione e informazione continua in tema di Farmacovigilanza. A tale scopo, nel 2022 il CRFV ha organizzato 2 corsi di Educazione Continua in Medicina (ECM) divisi in due moduli per un totale di 4 incontri rivolti a tutti gli operatori sanitari. Il CRFV ha continuato a portare nelle Aziende Sanitarie della Sardegna la formula degli ECM a piccoli gruppi sperimentata dal 2016, con il nuovo tema **"Farmacovigilanza: Focus sugli anticorpi monoclonali"**.

Il corso si articola in 2 moduli di 3 ore, che si tengono a distanza di circa 15 giorni. Il primo modulo prevede la presentazione di un caso clinico di reazione avversa a un anticorpo monoclonale, con la dimostrazione di compilazione di una scheda di segnalazione di reazione avversa. Viene approfondita la farmacologia e la farmacovigilanza degli anticorpi monoclonali, fornendo gli elementi base della disciplina e soffermandosi sulle problematiche relative a queste nuove terapie biologiche. Il modulo prevede anche un approfondimento sul sito web www.farmacovigilanzasardegna.it e sui profili social del CRFV. Il modulo si conclude consegnando ai partecipanti il mandato per l'attività da svolgere a casa: l'individuazione di un potenziale caso di sospetta ADR da discutere nel secondo modulo.

Il secondo modulo prevede un approfondimento sul profilo di sicurezza degli anticorpi monoclonali nelle malattie neurologiche, autoimmuni, cardiovascolari e oncologiche. In conclusione, sulla base del mandato, i partecipanti sono chiamati ad illustrare un caso clinico di sospetta ADR eventualmente evidenziato nell'intervallo di tempo intercorso tra i due moduli con la compilazione della relativa scheda di segnalazione.

Focus	Edizione	I modulo	II modulo	Sede	Modalità	Partecipanti
"Farmacovigilanza: Focus sugli anticorpi monoclonali"	I	9/06/2021	23/06/2021	ARNAS Brotzu	In presenza	27
	III	14/11/2021	29/11/2021	AOU Cagliari	In presenza	18
Totale		**4 incontri**				**45**

In continuità con le attività degli anni precedenti anche nel 2022 per **gli studenti del IV anno di Medicina** dell'Università di Cagliari sono state organizzate, in presenza, esercitazioni pratiche precedute da un'introduzione teorica su obiettivi, strumenti e metodi della Farmacovigilanza, e sono stati discussi dei casi clinici di sospetta ADR con compilazione della relativa scheda di segnalazione da parte degli studenti.

Come evidenziato nelle "Linee guida per la creazione e il funzionamento di un Centro di Farmacovigilanza" del Centro di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la formazione continua pre- e post-lauream dei professionisti sanitari è un aspetto importante della Farmacovigilanza. Sebbene da più parti venga ribadito il ruolo di tutti i professionisti sanitari nel percorso della segnalazione ADR, il curriculum formativo universitario e post-lauream, sia del medico che del farmacista, non sempre prevede un'adeguata trattazione dei principi della Farmacovigilanza tra le materie di insegnamento.

Target	Data	Numero Incontri	Sede	Numero Partecipanti
Studenti in Medicina	3, 5, 6, 12 maggio	4	Cagliari	100

2° OBIETTIVO QUANTITATIVO	**Incentivare le segnalazioni di sospette ADR da parte dei farmacisti operanti nelle farmacie aperte al pubblico**
INDICATORE	Numero incontri formativi svolti/anno
RISULTATO	2 incontri con 19 partecipanti

In risposta alla necessità di sensibilizzare i farmacisti operanti nelle farmacie aperte al pubblico alla Farmacovigilanza, è stata organizzata la seconda edizione del corso di Educazione Continua in Medicina (ECM) dal titolo "Farmacovigilanza: Focus sugli anticorpi monoclonali" comprensiva di due moduli presso Federfarma Cagliari (vedi obiettivo quantitativo 1).

Focus	I modulo	II modulo	Sede	Modalità	Partecipanti
"Farmacovigilanza: Focus sugli anticorpi monoclonali"	10/11/2022	24/11/2022	Federfarma Cagliari	Videoconferenza	19
Totale	2 incontri				19

3° OBIETTIVO QUANTITATIVO	**Feedback al segnalatore**
INDICATORE	Numero di feedback inviati sulle ADR gravi complete e valutabili ricevute dal CRFV
RISULTATO	190 feedback inviati (100%) su 190 schede gravi, complete e valutabili

Il CRFV provvede a elaborare una risposta al segnalatore (feedback informativo) per tutte le ADR gravi, complete e valutabili segnalate da un operatore sanitario.

Il feedback è uno strumento di aggiornamento e formazione polivalente valido ed efficace che va ben oltre il semplice riscontro di avvenuta ricezione della segnalazione. Infatti, come dimostrato ampiamente in letteratura, l'informazione di ritorno costituisce un momento di crescita professionale, tanto più utile e apprezzata quanto più è approfondita, che rappresenta uno stimolo alla segnalazione non solo in termini numerici ma anche qualitativi. Con ciascun feedback, inoltrato al segnalatore tramite il Responsabile Locale di Farmacovigilanza, si invia anche un ringraziamento al segnalatore e una nuova scheda di segnalazione.

Nel 2022, sono stati inviati 190 feedback al segnalatore su 190 schede gravi complete e valutabili inviate da operatore sanitario (100%), raggiungendo così l'obiettivo assegnato dalla Regione al CRFV.

Come nel 2021, il CRFV ha effettuato il causality assessment anche per le schede non gravi.

Analisi della segnalazione in Sardegna nel 2022

Il numero di schede di segnalazione di sospetta Reazione Avversa a Farmaco (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dal 1° gennaio al 31 dicembre 2022 dalla nostra regione risultano 938, con un calo del -69% rispetto al 2021.

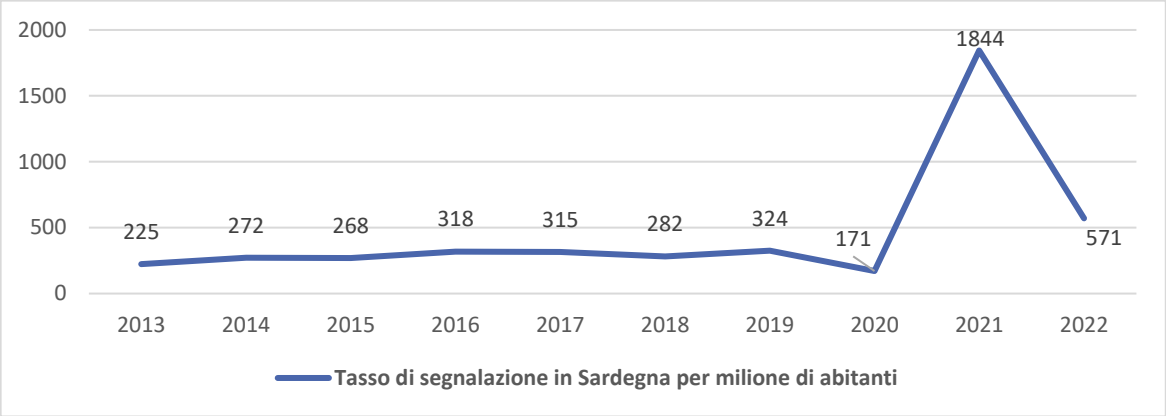
Tabella 1. Segnalazioni inserite in RNF dalla Regione Sardegna 2013-2022

Anno	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Confronto con l'anno precedente
2013	4	144	207	14	369	87%
	-1,10%	-39%	-56,10%	-3,80%		
2014	6	146	278	17	447	21%
	-1,30%	-32,70%	-62,20%	-3,80%		
2015	7	157	246	31	441	-1%
	-1,59%	-35,60%	-55,80%	-7%		
2016	9	208	287	19	523	19%
	-1,70%	-39,80%	-54,90%	-3,60%		
2017	8	192	301	15	517	-1%
	-1,50%	-37,10%	-58,20%	-2,90%		
2018	0	164	295	5	464	-10%
	0%	-35,30%	-63,60%	-1,10%		
2019	6	170	352	5	533	15%
	-1,10%	-31,90%	-66%	-1%		
2020	2	115	163	1	281	-47%
	-0,70%	40,90%	58%	0,4%		
2021	22	515	2491	1	3029	978%
	-0,70%	17%	82,2%	0%		
2022	5	324	609	0	938	-69%
	0,5%	35%	64,9%	0%		

La percentuale delle ADR con campo gravità non indicato è inferiore allo 0% (una sola scheda) nel 2021 e pari a 0 nel 2022 poiché nella nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza tale campo è diventato obbligatorio.

Da sottolineare, inoltre, il lieve aumento della percentuale di schede con campo esito non disponibile, pari al 6% nel 2022 rispetto al 2% nel 2021, all'11% nel 2020, al 16% nel 2019, 17% nel 2018, 26% nel 2017, grazie al continuo controllo di qualità delle stesse.

Figura 1. Tasso di segnalazione in Sardegna 2013-2022



In figura 1 osserviamo una progressiva crescita del tasso di segnalazione negli anni 2013 – 2016, il mantenimento dei risultati nel 2017 e un lieve calo nel 2018, che trova giustificazione con la novità introdotta su Eudravigilance a novembre 2017, ossia l'inserimento delle ADR da casa farmaceutica direttamente nel portale europeo. Nel 2019 osserviamo di nuovo una crescita delle segnalazioni; si registra infatti un tasso di 324 segnalazioni per milione di abitanti, che supera il gold standard di 300 segnalazioni, individuato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, raggiunto nel 2016 e mantenuto nel 2017. Nel 2020 registriamo un tasso di 171 segnalazioni, con un forte calo legato alla pandemia da COVID-19.

Nel 2021 raggiungiamo un inaspettato tasso di 1844 segnalazioni. L'avvento dei nuovi vaccini contro il Covid-19 e le campagne di sensibilizzazione sulla segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccino hanno posto una maggiore attenzione alla Farmacovigilanza, determinando un importante incremento delle segnalazioni. **Nel 2022 osserviamo un tasso di 571 segnalazioni per milione di abitanti, con un calo del 69% a seguito di una ridotta attenzione alle tematiche di sicurezza dei vaccini contro il Covid-19, essendo terminate le campagne di vaccinazione di massa.**

Figura 2. Numero di segnalazioni a farmaci e vaccini 2013-2022

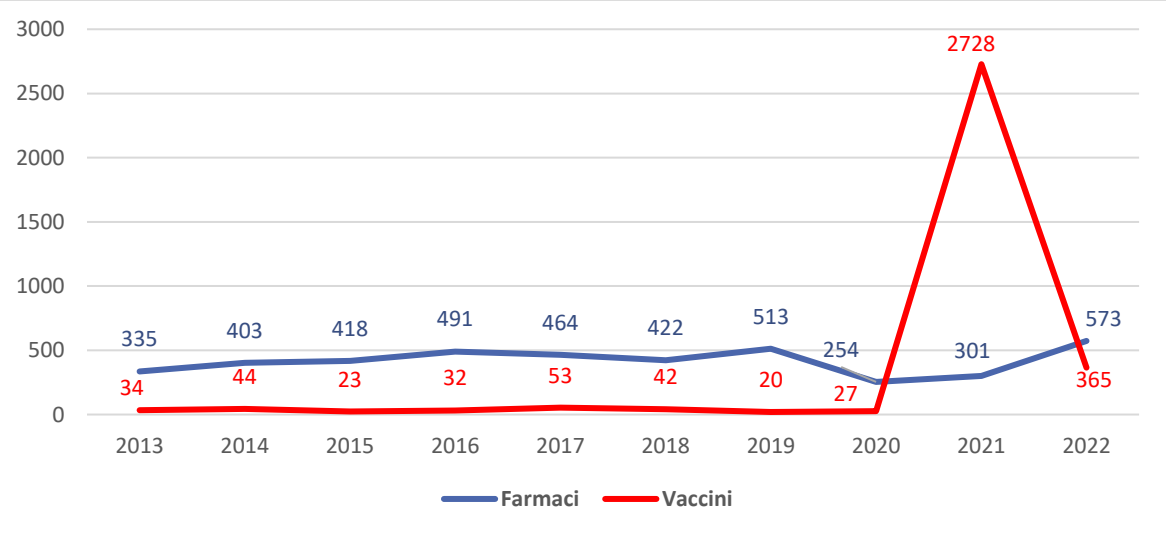


Tabella 2. Segnalazioni inserite in RNF dalla Regione Sardegna per farmaci e vaccini 2013-2022

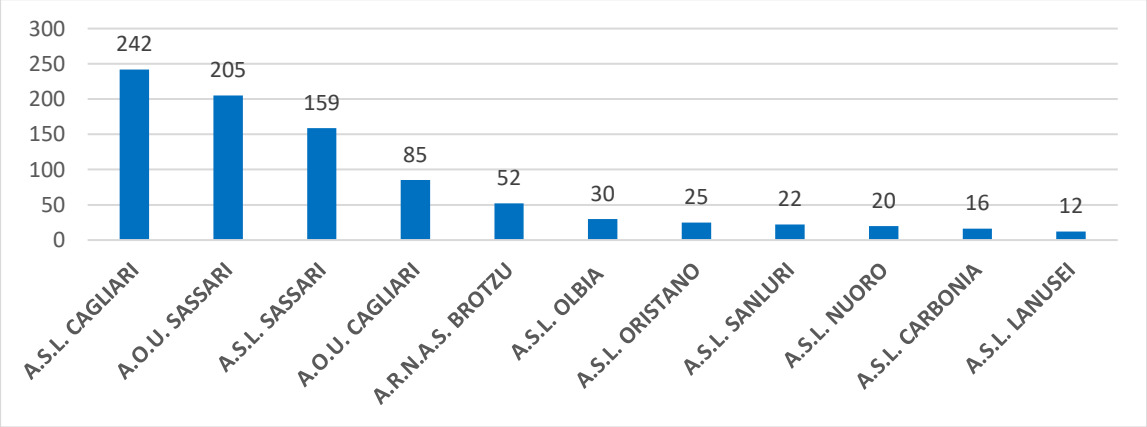
				Confronto con l'anno precedente		
Anno	Farmaci	Vaccini	Totale	Farmaci	Vaccini	Totale
2013	335	34	369	108%	-6%	87%
	-91%	-9%				
2014	403	44	447	20%	29%	21%
	-90%	-10%				
2015	418	23	441	4%	-48%	-1%
	-95%	-5%				
2016	491	32	523	17%	39%	19%
	-94%	-6%				
2017	464	53	517	-5%	66%	-1%
	-90%	-10%				
2018	422	42	464	-9%	-21%	-10%
	-91%	-9%				
2019	513	20	533	22%	-52%	15%
	-96%	-4%				
2020	254	27	281	-50%	35%	-47%
	90%	10%				
2021	301	2728	3029	19%	10004%	978%
	10%	90%				
2022	573	365	938	90%	-87%	-69%
	61%	39%				

La tabella 2 evidenzia una crescita del 90% delle segnalazioni a vaccini nel 2022 rispetto al 2021, che si contrappone al calo del 87% delle segnalazioni a vaccino nel 2022 vs il 2021.

Analisi della segnalazione per struttura sanitaria

In linea generale tutte le strutture hanno contribuito alla segnalazione nel 2022 (Figura 3).

Figura 3. Segnalazioni per struttura sanitaria 2022



Nel 2022 rispetto all'anno precedente in tutte le strutture (11/11) si è registrato un calo delle segnalazioni (Figure 4 e 5). In 3 strutture su 11 la percentuale di segnalazioni gravi è superiore o uguale al dato nazionale del 31% (Figura 6).

Figura 4. Segnalazioni per struttura sanitaria triennio 2020-2022

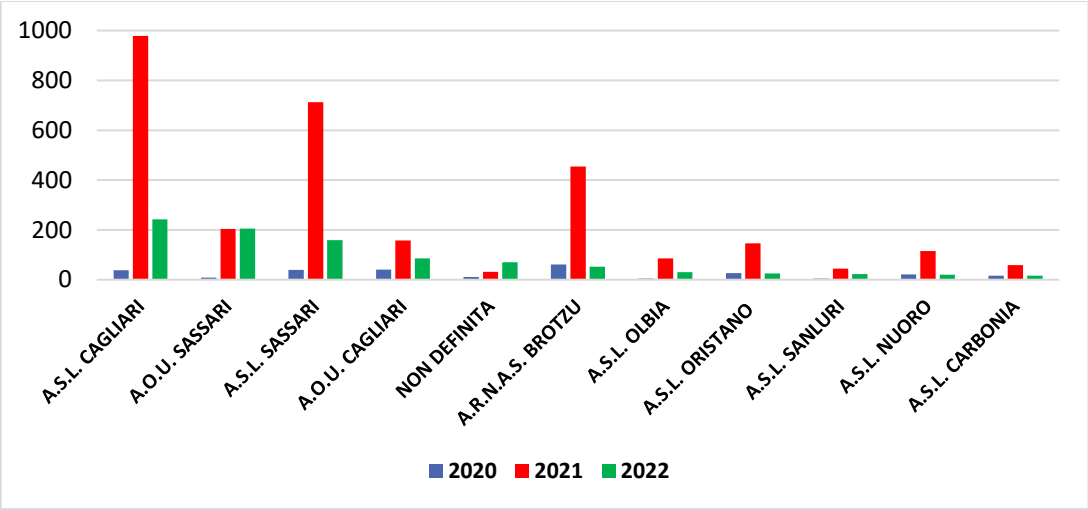


Figura 5. Segnalazioni per struttura sanitaria: variazione percentuale 2022 vs 2021

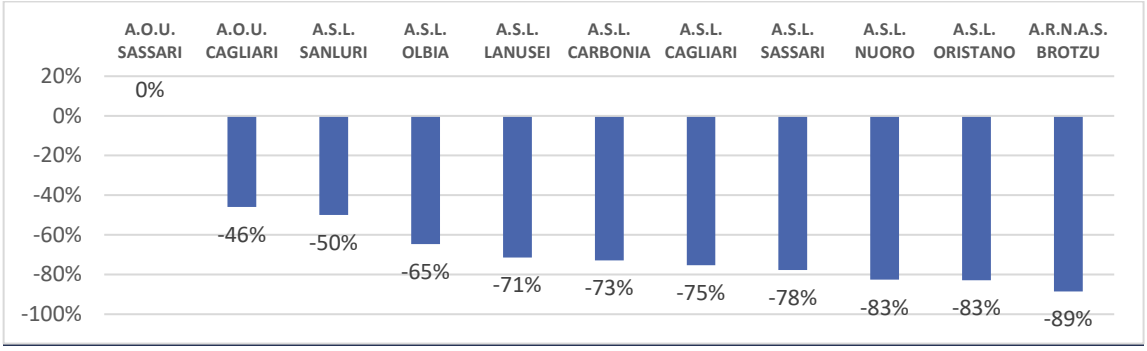


Figura 6. Segnalazioni per struttura sanitaria: distribuzione percentuale per gravità 2022

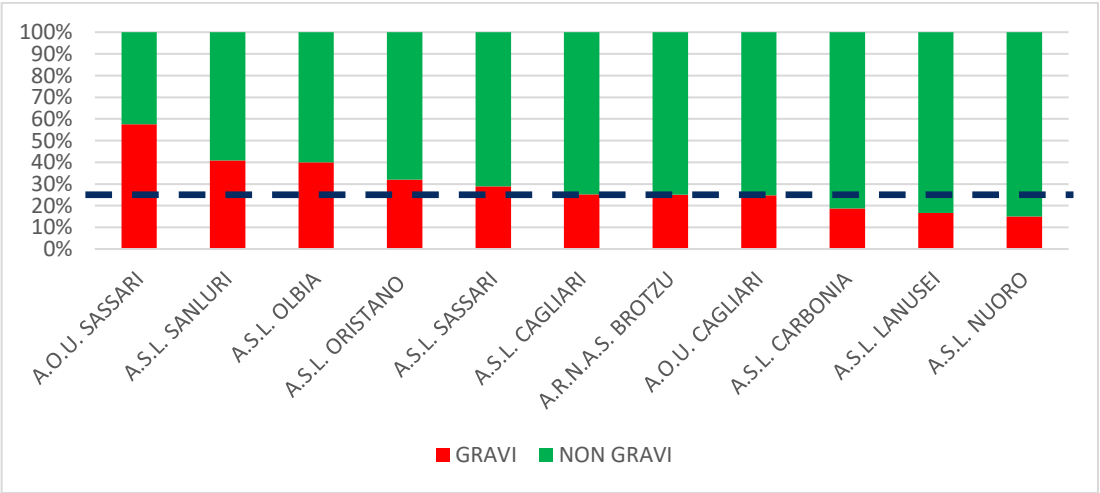
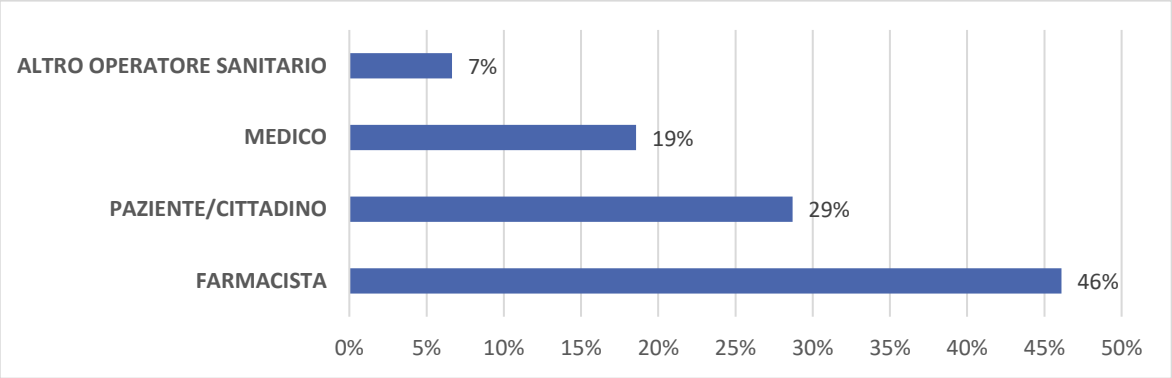


Tabella 3. Andamento segnalazione per struttura sanitaria triennio 2020-2022

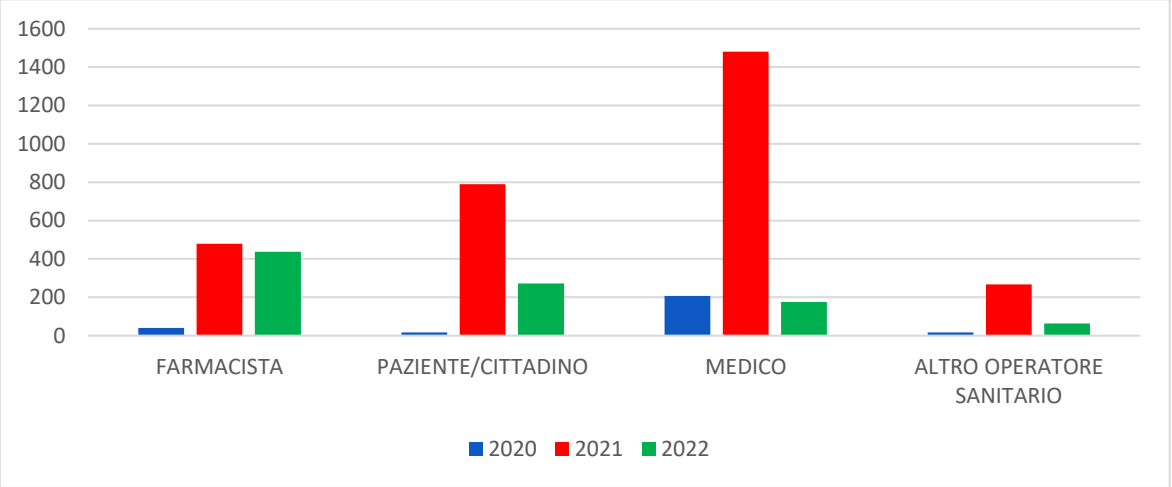
	STRUTTURA SANITARIA	Gravi	%	Non Gravi	%	Totale	Confronto con l'anno precedente
2020	A.O.U. CAGLIARI	6	15%	35	85%	41	-71%
2021	A.O.U. CAGLIARI	34	22%	121	77%	157	283%
2022	A.O.U. CAGLIARI	21	25%	64	75%	85	-46%
2020	A.O.U. SASSARI	2	22%	7	78%	9	-70%
2021	A.O.U. SASSARI	125	61%	78	38%	204	2167%
2022	A.O.U. SASSARI	118	58%	87	42%	205	0%
2020	A.R.N.A.S. BROTZU	33	54%	28	46%	61	36%
2021	A.R.N.A.S. BROTZU	54	12%	398	88%	454	644%
2022	A.R.N.A.S. BROTZU	13	25%	39	75%	52	-89%
2020	A.S.L. CAGLIARI	20	53%	17	45%	38	-62%
2021	A.S.L. CAGLIARI	116	12%	859	88%	978	2474%
2022	A.S.L. CAGLIARI	61	25%	181	75%	242	-75%
2020	A.S.L. CARBONIA	8	50%	7	44%	16	-38%
2021	A.S.L. CARBONIA	17	29%	40	68%	59	269%
2022	A.S.L. CARBONIA	3	19%	13	81%	16	-73%
2020	A.S.L. LANUSEI	3	30%	7	70%	10	43%
2021	A.S.L. LANUSEI	10	24%	32	76%	42	320%
2022	A.S.L. LANUSEI	2	17%	10	83%	12	-71%
2020	A.S.L. NUORO	7	33%	14	67%	21	24%
2021	A.S.L. NUORO	16	14%	97	84%	115	448%
2022	A.S.L. NUORO	3	15%	17	85%	20	-83%
2020	A.S.L. OLBIA	2	50%	2	50%	4	-73%
2021	A.S.L. OLBIA	28	33%	56	66%	85	2025%
2022	A.S.L. OLBIA	12	40%	18	60%	30	-65%
2020	A.S.L. ORISTANO	12	44%	15	56%	27	50%
2021	A.S.L. ORISTANO	29	20%	112	77%	146	441%
2022	A.S.L. ORISTANO	8	32%	17	68%	25	-83%
2020	A.S.L. SANLURI	2	50%	2	50%	4	100%
2021	A.S.L. SANLURI	14	32%	30	68%	44	1000%
2022	A.S.L. SANLURI	9	41%	13	59%	22	-50%
2020	A.S.L. SASSARI	14	36%	24	62%	39	-63%
2021	A.S.L. SASSARI	58	8%	654	92%	713	1728%
2022	A.S.L. SASSARI	46	29%	113	71%	159	-78%

Figura 7. Segnalazione per fonte 2022



Nel 2022 si evidenzia un notevole calo della segnalazione da parte dei medici, degli altri operatori sanitari e dei pazienti/cittadini, un mantenimento del dato da parte dei farmacisti che già nel 2021 avevano incrementato la segnalazione rispetto all'anno precedente, probabilmente grazie ai progetti di farmacovigilanza attiva che li vede coinvolti in prima persona nella segnalazione.

Figura 8. Segnalazione per fonte in Sardegna triennio 2020-2022



Analisi della segnalazione per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)

Il maggior numero di segnalazioni nel 2021 è associato all'uso di farmaci della classe ATC "antimicrobici" per un totale di 469 eventi (39,2%), che include quelli correlati alla classe J07 – vaccini; seguono 274 segnalazioni (22,9%) della classe ATC L "antineoplastici e immunomodulatori", le classi A "gastro intestinale" C "cardiovascolare" e N "sistema nervoso" con rispettivamente 85,84,83 segnalazioni, circa il 7% del totale. Le segnalazioni relative alle altre classi ATC sono inferiori allo 5% (Tabella 4).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC in Sardegna 2021-2022

CLASSE ATC	2021	%	2022	%
A - GASTRO INTESTINALE	12	0,4%	85	7,1%
B - SANGUE	11	0,4%	52	4,3%
C - CARDIOVASCOLARE	5	0,2%	84	7,0%
D - DERMATOLOGICI	1	0,0%	5	0,4%
G - GENITOURINARIO	7	0,2%	13	1,1%
H - PREPARATI ORMONALI SISTEMICI	6	0,2%	45	3,8%
J - ANTIMICROBICI	2762	91,9%	469	39,2%
L - ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULANTI	141	4,7%	274	22,9%
M - MUSCOLO SCHELETRICO	24	0,8%	49	4,1%
N - SISTEMA NERVOSO	25	0,8%	83	6,9%
P - ANTIPARASSITARI	2	0,1%	3	0,3%
R - RESPIRATORIO	2	0,1%	22	1,8%
S - ORGANI DI SENSO	1	0,0%	7	0,6%
V - VARI	6	0,2%	5	0,4%

Conclusioni

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sardegna è giunto al suo decimo anno di vita.

La pandemia COVID-19 in questi ultimi anni ha condizionato in maniera importante la segnalazione ADR in Sardegna.

Nel 2020 la pandemia ha influenzato negativamente la segnalazione contribuendo a determinare un netto calo della stessa, con un tasso di 171 segnalazioni per milione di abitanti, addirittura inferiore a quello del 2013, anno di istituzione del CRFV e in linea con il calo registrato a livello nazionale (- 34% rispetto al 2019).

Nel 2021 l'avvento dei nuovi vaccini contro il COVID-19 e le campagne di sensibilizzazione sulla segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccino hanno posto una maggiore attenzione sulla Farmacovigilanza, e in controtendenza rispetto al 2020 hanno determinato un importante incremento delle segnalazioni (+978%) con il raggiungimento di un tasso di 1844 ADR per milione di abitanti. Tutto ciò ha comportato un notevole impegno da parte del CRFV e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza nella gestione quotidiana del percorso della segnalazione.

Nel 2022 osserviamo un tasso di 571 segnalazioni per milione di abitanti con un calo del 69% a seguito di una ridotta attenzione alle tematiche di sicurezza dei vaccini contro il Covid-19 essendo terminate le campagne di vaccinazione di massa. Si mantiene comunque un tasso superiore al gold standard ed evidenziamo un incremento della segnalazione a farmaci rispetto all'anno precedente.

Il CRFV ha continuato a svolgere le attività di formazione/informazione rivolte a Operatori Sanitari e Responsabili Locali di Farmacovigilanza, adottando quando necessario la modalità videoconferenza con tutti i limiti ad essa correlati.

Con la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono stati introdotti importanti cambiamenti nella piattaforma di raccolta delle segnalazioni, purtroppo non sono ancora disponibili le funzioni di analisi che impediscono l'estrazione dei dati come negli scorsi anni. Inoltre è stata introdotta la figura dei "deputy" o sostituti sia del Responsabile del CRFV che dei Responsabili locali di Farmacovigilanza che permette una maggiore continuità nelle attività della farmacovigilanza.

Il CRFV continua a rappresentare un punto di riferimento per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e uno strumento in grado di promuovere la cultura del farmaco tra gli operatori sanitari, oltre che una risorsa utile per migliorare la qualità dell'assistenza e ottimizzare le risorse destinate al Servizio Sanitario.

Ringraziamenti

Regione Autonoma della Sardegna

Dott.ssa Donatella Garau

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

Dott.ssa Chiara Seazzu

Dott. Giancarlo Angioni

Dott. Antonio Tognotti

Dott. Ferdinando Coghe

Dott.ssa Maria Luisa Mastino

Unità Complessa Farmacologia Clinica AOU Cagliari

Dott.ssa Caterina Chillotti

Responsabili Locali di Farmacovigilanza e Deputy

Dott. Mariano Cadau e Dott.ssa Anna Laura Loriga (ASL Carbonia)

Dott.ssa Arianna Cadeddu e Dott.ssa Valentina Mureddu (AOU Cagliari)

Dott. Massimiliano Derudas e Dott.ssa Fabrizia Pistis (ASL Nuoro)

Dott.ssa Maria Paola Fois e Dott.ssa Ornella Dachena (ASL Sassari)

Dott.ssa Elisabetta Manca e Dott. Stefano Cortese (ASL Oristano)

Dott.ssa Chiara Matta e Dott.ssa Francesca Secci (ASL Sanluri)

Dott.ssa Giustina Sanna e Dott.ssa Ambra Pedrazzini (ARNAS Brotzu)

Dott.ssa Tonina Sau e Dott.ssa Giannina Sanna (ASL Cagliari)

Dott.ssa Angela Sias e Dott. Matthew Donadu (AOU Sassari)

Dott. Antonio Vargiu e Dott.ssa Barbara Forzinetti (ASL Olbia)

Dott.ssa Maria Vittoria Vargiu e Dott.ssa Franca Vacca (ASL Lanusei)

Un ringraziamento speciale

a tutti i segnalatori