

Sommario

La farmacosorveglianza ed il contesto normativo italiano

Le reazioni avverse da farmaci e l'identificazione dei segnali d'allarme La rete nazionale di farmacovigilanza I Centri regionali di farmacovigilanza La nuova normativa

Analisi delle segnalazioni

Andamento della segnalazione anno 2019 Analisi per sesso ed età Analisi per fonte Analisi per gravità Analisi per frequenza di segnalazione

Conclusioni

La farmacosorveglianza e il contesto normativo italiano

LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI E L'IDENTIFICAZIONE DEI SEGNALI D'ALLARME

Le Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) rappresentano un'emergenza di salute pubblica, spesso sottovalutata, dal momento che l'attenzione sul farmaco è rivolta quasi esclusivamente al controllo delle prescrizioni, eppure i costi economici correlati alle ADR sono superiori a quelli delle prescrizioni farmaceutiche. Se si considera che il 40-60% delle ADR è giudicata evitabile, si può comprendere come un efficace sistema di farmacovigilanza (FV) possa diminuire la morbilità e la mortalità da ADR e, nello stesso tempo, consentire un importante risparmio sulla spesa sanitaria.

Come è noto, per comprendere le proprietà di un farmaco e quantificarne il rapporto tra i rischi e i benefici esso è sottoposto a una lunga serie di studi che ne valutano l'efficacia e la sicurezza. Tuttavia, dal punto di vista della sicurezza gli studi pre-marketing hanno diverse limitazioni (limitato numero di pazienti, differenze tra popolazione reale e popolazione studiata, limitata durata temporale della sperimentazione) che rendono conto della necessità di sorvegliare i farmaci anche dopo la commercializzazione.

La Farmacovigilanza ha tra i principali obiettivi: riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme che si generano quando viene evidenziato un rischio non noto in precedenza, oppure quando aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto, oppure quando si identifica un nuovo gruppo di soggetti a rischio; migliorare e allargare le informazioni su reazioni avverse da farmaco (ADR – Adverse Drug Reactions) già note; identificare i fattori di rischio predisponenti la comparsa di ADR nella popolazione (età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti, interazioni farmacologiche, eccetera); stimare l'incidenza delle ADR; confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica; comunicare l'informazione a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica.

L'identificazione dei segnali d'allarme è ottenibile mediante un approccio descrittivo, attraverso la raccolta di tutte le sospette ADR inviate dagli operatori sanitari e cittadini (segnalazione spontanea) o ricavate dai casi pubblicati in letteratura (case-report).

Uno dei più noti esperti nel campo delle ADR, Meyboom R, riporta che "Nell'identificazione di nuove reazioni avverse l'esperienza ci insegna che i sistemi di segnalazione spontanea di ADR non possono ancora essere sostituiti da nessun altra metodologia". [Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC et al. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. DrugSaf 2002;25(6):459-65]

La sottosegnalazione (underreporting) rappresenta il limite maggiore dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR. Sebbene l'entità della sottosegnalazione sia ampiamente variabile a seconda delle stime, è certo che il numero di ADR segnalate costituisce una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano. Anche se non è possibile stimare esattamente l'entità della sottosegnalazione, il fenomeno è sicuramente rilevante e diffuso, come evidenziato da una revisione sistematica di 37 diversi studi condotti in 12 differenti paesi e le motivazioni alla base del fenomeno sono molteplici e complesse. [Hazell L, et al. DrugSaf 2006; 29:385-96.]

LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

In Italia la segnalazione spontanea è stata oggetto di numerose regolamentazioni. A partire dagli anni 60 con il primo intervento normativo (circolare ministeriale del 16 gennaio 1965, emanata in seguito alla vicenda della talidomide) con cui si invitavano i medici ospedalieri a segnalare, tramite scheda, all'allora Ministero della Sanità qualsiasi effetto tossico da farmaco, ai successivi decreti e circolari Ministeriali (DM 20.3.80; DM 28.7.84; DL 30.10.87) fino ad arrivare alla legge n. 531 del dicembre 1987(e s. m. e i.) che rese obbligatoria, solamente per il medico, la segnalazione spontanea. Con la legge (DL n. 44 del 2/97) di attuazione della direttiva 93/39 della CEE, si ribadiva l'obbligo per i medici di segnalare ogni presunta reazione avversa e lo si estendeva anche ai farmacisti relativamente e solamente ai medicinali SOP (senza obbligo di prescrizione) e OTC (prodotti da banco). Il Ministero della Salute ha poi reso operativa la Rete telematica Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), prevista dal decreto del febbraio 1997, e fino ad allora non attuata, su cui si basa l'attuale sistema italiano di farmacovigilanza.

Attiva dal novembre 2001, la Rete garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle <u>segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse</u> a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

Con il decreto legislativo n. 95 e in seguito con il decreto legislativo24 aprile 2006 n. 219, in attuazione della direttiva 2001/83/CE e della direttiva 2003/94/CE, si stabilisce che l'obbligo delle segnalazioni delle reazioni avverse da farmaci diventa di tipo deontologico (pertanto vengono eliminate le sanzioni previste dalla legge precedente), si stabiliscono linee guida su che cosa segnalare (vanno segnalate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza solo le reazioni avverse gravi o inattese per la maggioranza dei farmaci e tutte le reazioni per i vaccini e per i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo); possono segnalare non solo i medici e i farmacisti, ma anche tutti gli altri operatori sanitari (infermieri, ostetriche, eccetera); le segnalazioni non possono essere anonime; il nominativo del segnalatore viene conosciuto solo dai responsabili di farmacovigilanza delle strutture pubbliche e dall'AIFA; presenza nel sistema dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), ciascuno con un proprio responsabile.

I medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari (infermieri, tecnici di radiologia, eccetera) sono tenuti a segnalare le ADR all'Azienda Sanitaria Locale (ASL) territorialmente competente o alla Azienda ospedaliera. Le ASL devono inserire le segnalazioni nella rete telematica nazionale (Rete nazionale di farmacovigilanza). L'ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA, le aziende farmaceutiche interessate, le Regioni e i Centri Regionali ricevono dalla rete un avviso di questo inserimento. Le segnalazioni vengono poi inviate automaticamente all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e all'OMS.

I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA

I CRFV supportano i responsabili di farmacovigilanza locali nelle loro attività, coordinando da un punto di vista strettamente operativo le attività di farmacovigilanza e in particolare l'utilizzo della Rete nazionale nella Regione.

- I centri regionali hanno un ruolo chiave trovandosi in una posizione centrale tra l'autorità regolatoria da un lato e i responsabili locali dall'altro. Il recepimento di modalità operative e controllo sulla corretta funzionalità del sistema di farmacovigilanza a livello locale non può prescindere dall'intervento dei CRFV.
- Si tratta di ruoli e compiti ben definiti, riportati nell'Allegato 1 dell'accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010 (Requisiti Minimi di un Centro Regionale di FV (CRFV).
- A seguito delle modifiche normative introdotte a livello europeo nel corso del 2010, per garantire uniformità di conduzione delle diverse attività in carico ai CRFV alla luce delle nuove disposizioni normative e delle indicazioni fornite nelle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices, citate da adesso in poi nel testo come GVP) sono state elaborate dall'AIFA le linee guida per l'attività dei CRFV.
- Le attività dell'AIFA, dei Centri Regionali, dei responsabili di farmacovigilanza e la crescente presenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva hanno portato l'Italia a incrementare notevolmente la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci superando e, addirittura, raddoppiando nel 2013 il tasso di segnalazione di 300 segnalazioni di ADR/milione di abitanti, considerato il *gold standard* per un sistema di farmacovigilanza. In questi anni i CRFV sono stati determinanti per raggiungere i risultati ottenuti e il valore aggiunto dei CRFV è stato riconosciuto con il Decreto Ministeriale di recepimento della Direttiva n. 84/2010 che ha fornito un chiaro riferimento sia all'operatività sia al finanziamento dei Centri regionali.

LA NUOVA NORMATIVA

Il sistema europeo di farmacosorveglianza è stato rimodulato con l'entrata in vigore, nel luglio del 2012, del Regolamento UE n. 1235/2010, che modifica il precedente Regolamento CE n. 726/2004, e della Direttiva 84/2010/UE, che modifica la precedente Direttiva CE n. 83/2001. I cambiamenti introdotti dalla nuova normativa sono stati recepiti con Decreto Ministeriale del 30.04.2015 e le principali novità riguardano:

- la **nuova definizione di reazione avversa da farmaci** che allarga il concetto di reazione avversa a differenti situazioni che includono l'<u>overdose</u> (si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto); l'uso <u>off label</u> (si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione); il <u>misuso</u> (si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente e in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione); l'<u>abuso</u> (si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici); <u>l'esposizione occupazionale</u> (si riferisce all'esposizione a un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale).
 - Si precisa che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, e che la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico.
 - Secondo le definizioni l'abuso, a differenza dell'overdose, è comunque intenzionale.
 - In relazione al significato di *off label*, occorre considerare che questa condizione riguarda l'uso del prodotto non in accordo *con le condizioni di autorizzazione, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione e nella posologia.*

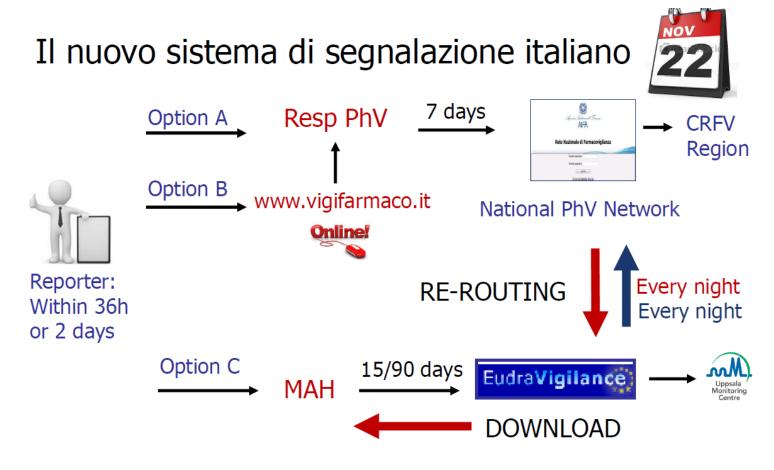
Non vanno segnalati i casi di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abuso, misuso, uso off label che non hanno provocato una reazione avversa.

Anche l'inaspettata inefficacia terapeutica va considerata come ADR e quindi segnalata.

La progressione di malattia, di per se stessa, non è una ADR, mentre lo è un peggioramento della malattia qualora esso sia attribuito al farmaco. Se si ritiene che il farmaco abbia accelerato la progressione di malattia, oppure che tale progressione sia intervenuta per inefficacia del farmaco stesso, entrambi i casi sono da considerare reazioni avverse.

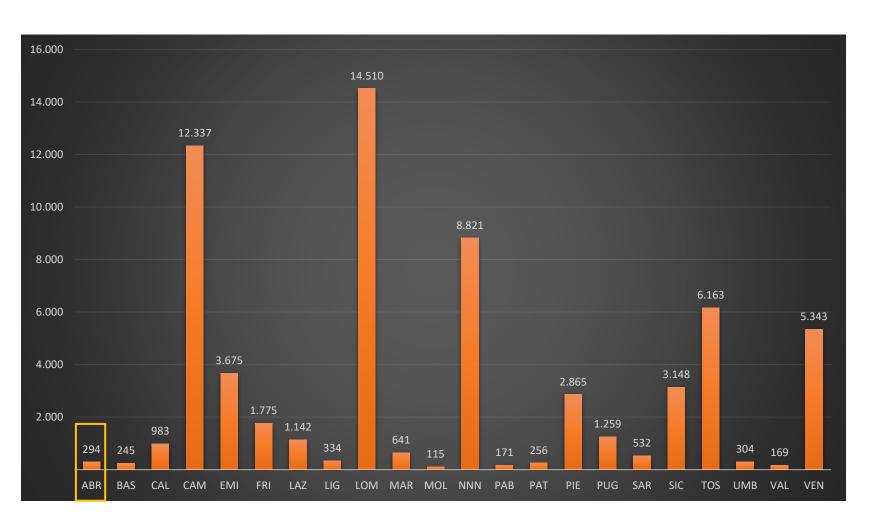
- è stata prevista la segnalazione di tutte le reazioni avverse di tutti i medicinali;
- sono stati ridefiniti i compiti delle aziende produttrici di medicinali, in particolare per quanto attiene la sottomissione dei Periodic Update Safety Report (PSUR), la presentazione dei Risk Management Plan (RMP) e la conduzione dei Post Authorization Safety Studies (PASS);
- sono state presentate le nuove schede di reazione avversa per operatori sanitari e cittadini in formato elettronico, disponibili nel sito dell'AIFA http://www.agenziafarmaco.gov.it/ che possono essere compilate online anche se, attualmente, devono essere stampate e inviate via fax oppure direttamente per e-mail al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza. [In alternativa, gli operatori sanitari e i cittadini possono utilizzare la piattaforma VigiFarmaco disponibile all'indirizzo https://www.vigifarmaco.it/ per compilare direttamente online la scheda di segnalazione che automaticamente verrà inviata dal sistema al RLFV della ASL di appartenenza dell'OS/cittadino. VigiFarmaco è un'applicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco il cui sviluppo è a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto];

- è stata prevista la centralizzazione a livello europeo delle liste dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, come per esempio per i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e i biosimilari, per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati. I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale vengono identificati da un triangolo equilatero rovesciato di colore nero ▼
- è stato richiesto a tutti gli Stati membri di favorire la segnalazione diretta delle ADR da parte dei cittadini;
- è stato modificato anche il flusso della segnalazione così come schematizzato in figura:



ANALISI DELLE SEGNALAZIONI: DISTRIBUZIONE PER REGIONE

ANNO 2019



	ADR	POPOLAZIONE	TASSO
ABR	294	1311580	224
BAS	245	562869	435
CAL	983	1947131	505
CAM	12337	5801692	2126
EMI	3675	4459477	824
FRI	1775	1215220	1461
LAZ	1142	5879082	194
LIG	334	1550640	215
LOM	14510	10060574	1442
MAR	641	1525271	420
MOL	115	305617	376
PAB	171	531178	322
PAT	256	541098	473
PIE	2865	4356406	658
PUG	1259	4029053	312
SAR	532	1639591	324
SIC	3148	4999891	630
TOS	6163	3729641	1652
UMB	304	882015	345
VAL	169	125666	1345
VEN	5343	4905854	1089

Analisi delle segnalazioni: regione Abruzzo

Il presente rapporto è stato condotto attraverso l'analisi dei dati contenuti all'interno della data warehousing Vigisegn, per data di inserimento nel database nazionale, nel periodo dal 01.01.2019 al 31.12.2019 (data indice: 01 gennaio 2019 - 31 dicembre 2019)



DATI DI SINTESI

Anno 2019

Popolazione: 1.311.580*

N. schede pervenute** 294

Tassi di segnalazione: 22 ADR/100.000 abitanti*

Schede con reazioni gravi: 123 (42%)

Fonte: * Dati Istat al 01.01.2019 e al 01.01.2019

**Escluso i casi di letteratura

ANALISI PER FASCIA D'ETA' E PER SESSO

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni riguarda la popolazione adulta (41%) e quella anziana (34%) (tabella 1 e relativo grafico). Nella fascia 18-64 anni vi è una netta prevalenza delle segnalazioni per la popolazione femminile (64%), come pure nelle classi «bambino» e «infante» la segnalazione è più frequente per il sesso femminile, mentre la situazione risulta invertita nella fascia degli ultra 64enni dove sono più interessati gli uomini con il 62% di segnalazioni (tabella 2 e relativo grafico).

Tabella 1_ grafico «distribuzione percentuale dei casi per fascia d'età

adolescente	adulto	anziano	bambino	infante	nd
8	121	100	27	33	5

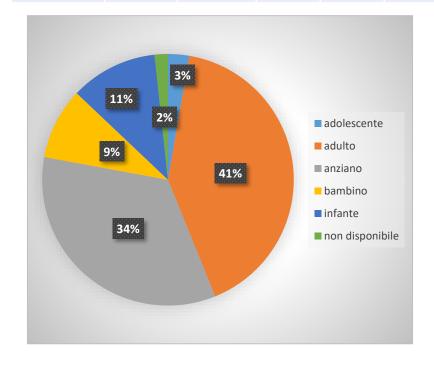
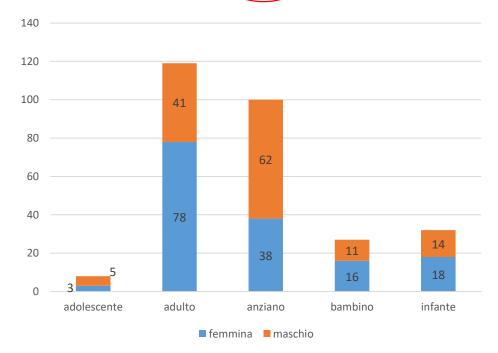
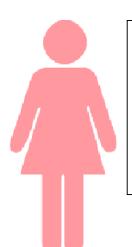


Tabella 2_ grafico 2distribuzione dei casi per genere»

	adolescente	adulto	anziano	bambino	infante
femmina	3	78	38	16	18
maschio	5	41	62	11	14





Popolazione femminile: 671.444

N. schede pervenute: 155

Tasso di segnalazione: 23

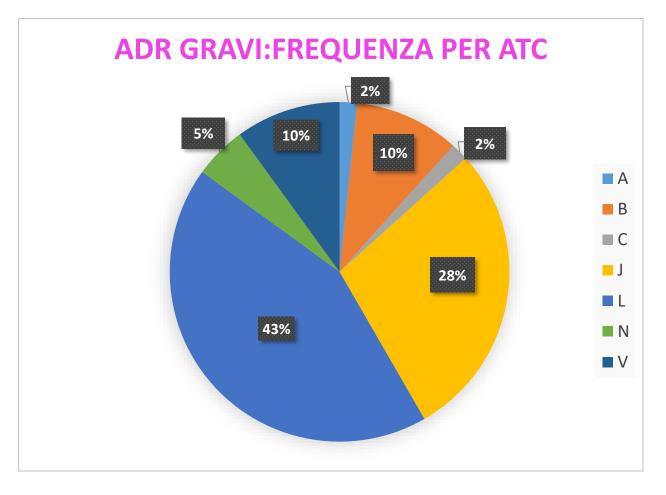
Schede con reazioni gravi: 59 (38%)

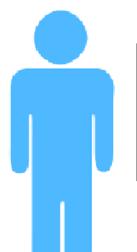
In letteratura, le donne sono descritte come il genere più predisposto a manifestare un elevato rischio di reazioni avverse, rispetto agli uomini, per differenze in termini farmacocinetici, farmacodinamici e per prevalenza d'uso dei farmaci.

L'analisi dei dati di segnalazione per l'anno 2019, rileva per le donne un tasso di segnalazione più alto rispetto al sesso maschile.

La gravità dei casi segnalati è, però, percentualmente inferiore nella popolazione femminile rispetto a quella maschile (38% vs 47%).

Per le donne, le reazioni gravi riguardano con maggiore frequenza l'ATC L (43%) e J (28%).





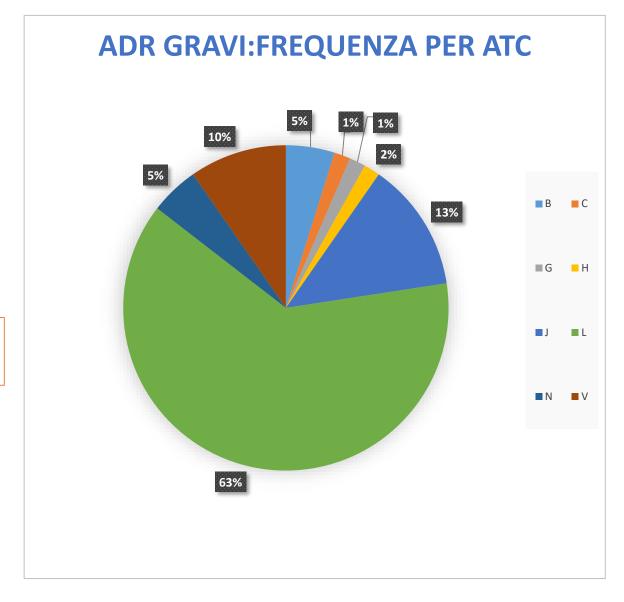
Popolazione maschile: 640.136

N. schede pervenute** 135

Tasso di segnalazione: 21

Schede con reazioni gravi: 63 (47%)

Per gli uomini, le reazioni gravi riguardano con maggiore frequenza l'ATC L (62%).





Complessivamente, i farmaci più segnalati per la popolazione femminile nella **fascia 18-64** appartengono alla classe terapeutica degli «antineoplastici e immunomodulatori» (ATC L, 37%) e dei mezzi di contrasto (ATC V08; 26%). (Tabella 2a _ grafico «distribuzione dei casi per ATC»)

Più frequentemente le ADR segnalate rientrano nel gruppo SOC delle «Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo» (31%). (Tabella 2a _ grafico «distribuzione dei casi per SOC»).

Tabella 2a_ grafico «distribuzione dei casi per ATC»

	adolescente	adulto	anziano	bambino	infante
femmina	3	78	38	16	18
maschio	5	41	62	11	14

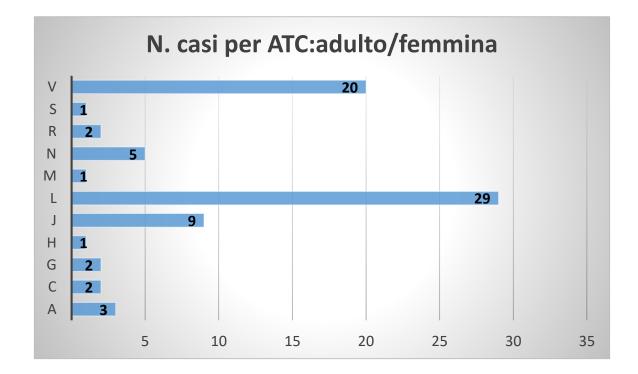
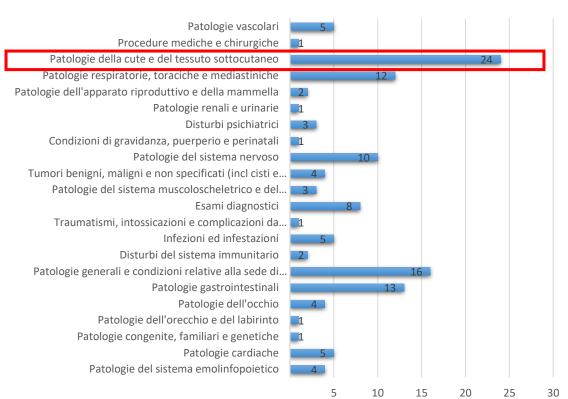
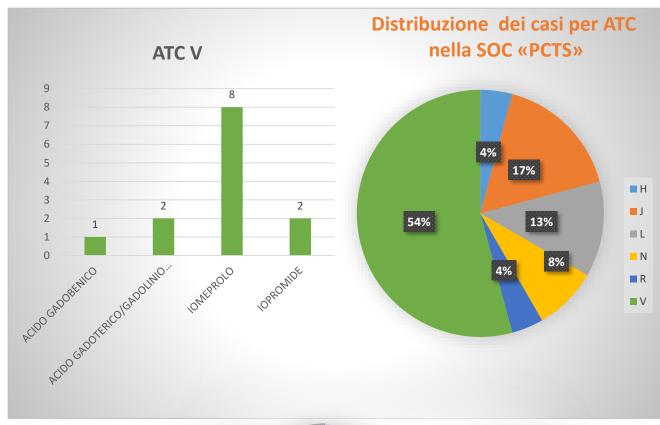


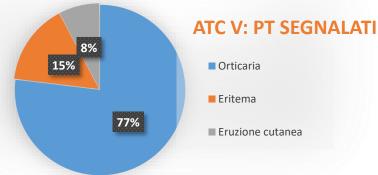
Tabella 2a grafico «distribuzione dei casi per System Organ Class»

N. casi per SOC:adulto/femmina

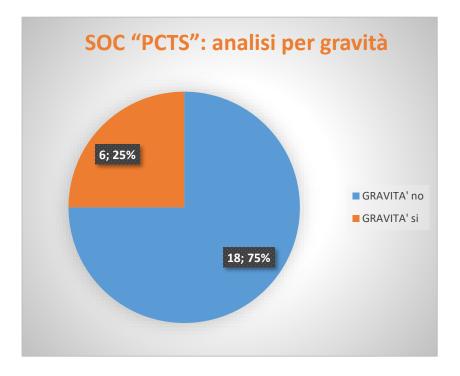


Per la SOC «Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo» il 54% dei casi è correlato ai farmaci dell'ATC V08 (54%). (grafico «distribuzione dei casi per ATC nella SOC PCTS»)

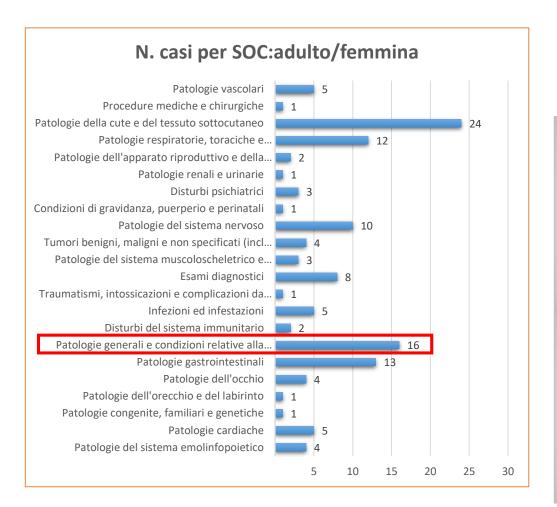




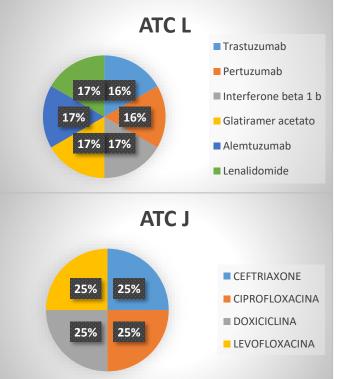
Nell'ambito della SOC «Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo» è **grave** il **25**% dei casi segnalati. (Tabella 2a _ grafico SOC «PCTS»: analisi per gravità).



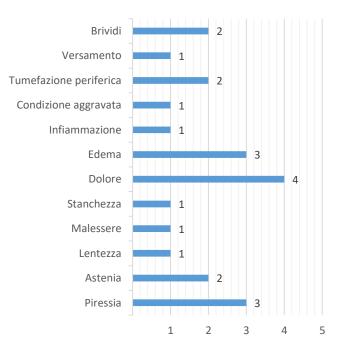
I casi appartenenti alla SOC «Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (20%) risultano principalmente correlati agli ATC L «antineoplastici e immunomodulatori» e J «antimicrobici generali per uso sistemico» (grafico «distribuzione dei casi per ATC nella SOC PCTS»). Complessivamente per questa SOC i casi gravi sono il 62%.







PT dei casi



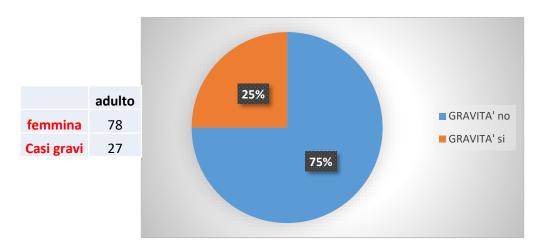


Complessivamente per la popolazione femminile nella **fascia 18-64** è **grave** il **25**% delle ADR segnalate (Tabella 3 _ grafico «distribuzione dei casi per gravità»).

Nel 59% dei casi a segnalare è il medico; nel 30% dei casi è il farmacista.

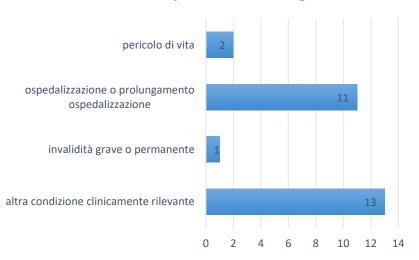
I farmaci più segnalati appartengono all'ATC L e nel 41% dei casi l'indicazione terapeutica è la Sclerosi multipla.

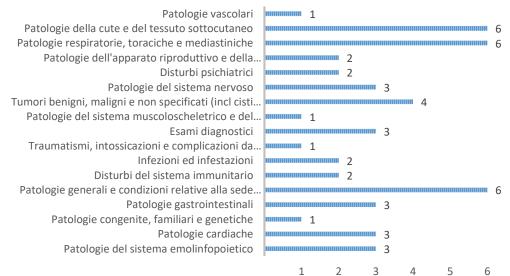
Tabella 3_ grafico «distribuzione dei casi per gravità»



DISTRIBUZIONE CASI GRAVI PER SOC

Numero casi per criterio di gravità



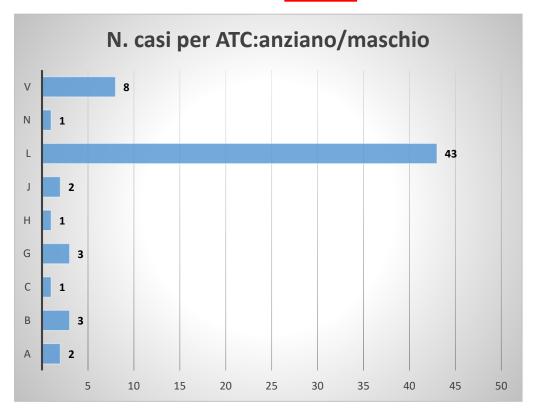


I farmaci più segnalati per la popolazione maschile nella **fascia degli ultra 64** appartengono alla classe terapeutica degli «antineoplastici e immunomodulatori» (ATC L; 69%). (Tabella 2a _ grafico «distribuzione dei casi per ATC»)

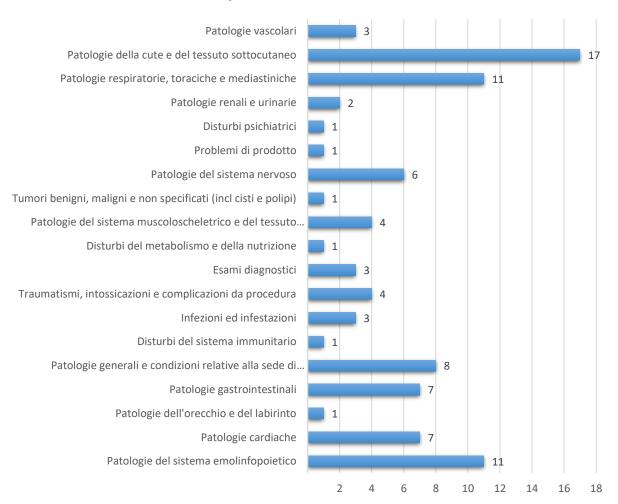
Più frequentemente le ADR segnalate rientrano nel gruppo SOC delle «Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo» (27%) e dalle SOC «Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche» e «Patologie del sistema emolinfopoietico» (18%). (Tabella 2b _ grafico «distribuzione dei casi per SOC»).

Tabella 2b_grafico 2distribuzione dei casi per ATC»

	adolescente	adulto	anziano	bambino	infante
femmina	3	78	38	16	18
maschio	5	41	62	11	14



N. casi per SOC: anziano/maschio





Complessivamente per la popolazione maschile nella fascia degli **ultra 64** è grave il 56% dei casi segnalati. (Tabella 4 _ grafico «distribuzione dei casi per gravità»).

I casi gravi sono per l'83% correlati all'ATC L e principalmente riferiti all'**ibrutinib** per il gruppo degli antineoplastici (38%) ed alla **lenalidomide** per il gruppo degli immunosoppressori (27%). (Tabella 4a _ grafico «distribuzione dei casi gravi per ATC»).

Tabella 4_ grafico «distribuzione dei casi per gravità»

Gravità	anzi	ano		
	maschio			
	no	si		
	27	35		

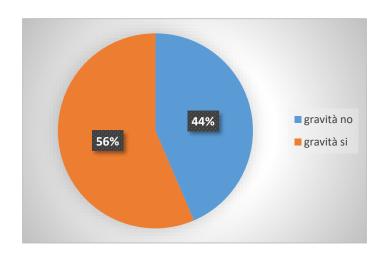


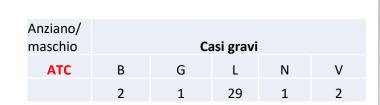
Tabella 4a_grafico «distribuzione dei casi gravi per ATC»

В

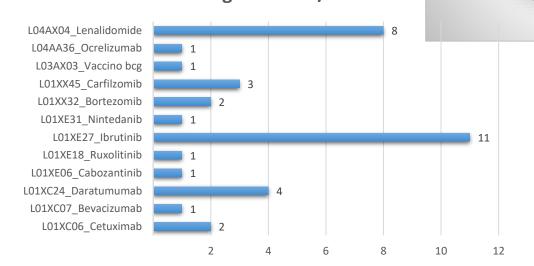
G

■L ■N

83%



Distribuzione casi gravi:ATC L/farmaco

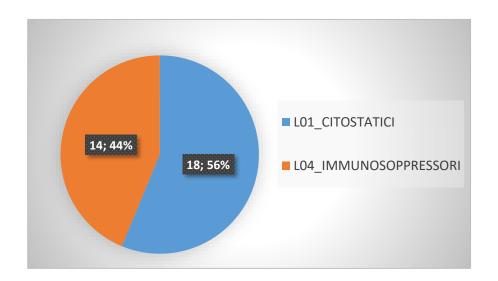


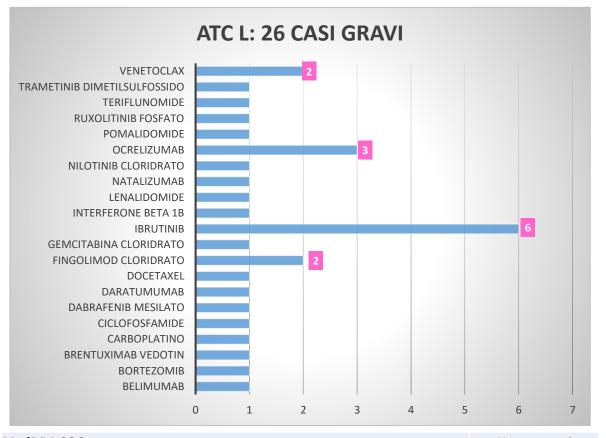


Anche per la popolazione femminile, nell'ambito dell'ATC L, i casi gravi per il gruppo degli antineoplastici sono principalmente riferiti all'**ibrutinib** (23%). (Grafico «distribuzione dei casi gravi per ATC L»). Tra le SOC più segnalate per l'ATC L vi è quella delle «Patologie cardiache»: dei 6 casi presenti, 5 includono il PT «Fibrillazione atriale» (Tabella 5_grafico distribuzione dei PT per SOC «Patologie cardiache») e in 4 casi il farmaco

Per l'ATC L le ADR principalmente riguardano la categoria dei citostatici (L01) e degli immunostimolatori (L04)

sospetto è l'ibrutinib.



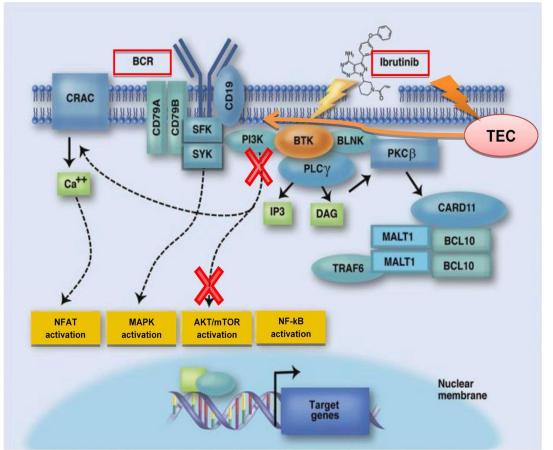


MedDRA SOC	Numero casi
Patologie del sistema emolinfopoietico	5
Patologie cardiache	6
Patologie gastrointestinali	2
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Disturbi del sistema immunitario	2 1
Infezioni ed infestazioni	2
Esami diagnostici	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	5
Patologie del sistema nervoso	3
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1



Tabella 5_ grafico «distribuzione dei PT per la SOC patologie cardiache»

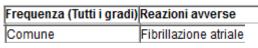
MedDRA PT	Numero casi
Fibrillazione atriale	5
Pericardite	1





IBRUTINIB = TRAMETINIB





DABRAFFNIB

comune (≥ 1/100, < 1/10).



Ibrutinib è un potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK). Il legame covalente ad un residuo di cisteina del sito attivo della BTK, causa una prolungata inibizione della sua attività enzimatica. La BTK è membro della famiglia delle chinasi Tec. E' stato dimostrato che Tec e BTK modulano il pathway PI3K-Akt che si ritiene sia un regolatore critico della protezione cardiaca in condizioni di stress. La sottoregolazione / inibizione di questa via di segnale per effetto dell'azione di ibrutinib su BTK e TEC predispone allo sviluppo di aritmia.

L'incrementato automatismo cardiaco conseguente all'inibizione del pathway PI3K-Akt e il successivo aumento della corrente del sodio dopo esposizione cronica a ibrutinib è un altro meccanismo pro-aritmico potenzialmente implicato. Ciò può portare a un prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco e conseguentemente a una maggiore vulnerabilità e a post-depolarizzazioni ritardate che a loro volta possono aumentare il rischio di aritmie sia atriali che ventricolari.



Uno studio retrospettivo su un'ampia popolazione di pazienti affetti da CCL ha rilevato un'associazione tra il rischio di sviluppo di FA e l'età avanzata, il sesso maschile, malattie delle valvole cardiache ed ipertensione.

Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, Call TG, Schwager SM, Ding W, Eichhorst B, Fischer K, Leis JF, Chanan-Khan AA, Hallek M, Slager SL, Kay NE. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leuk Lymphoma. 2017;58:1630–9.

Nella RNFV sono riportati complessivamente 111 casi per il PT fibrillazione atriale; nel 2019 i casi registrati sono 37: il maggior numero di segnalazione deriva da Eudravigilance (18) e, tra le regioni, dall'Abruzzo (9).

Complessivamente sono presenti in rete nazionale, per la nostra regione, 15 casi dall'anno dell'ottenimento dell'AIC.

Dei 9 casi registrati nel 2019, 4 sono riferiti alla popolazione femminile e 5 a quella maschile; in 8 casi l'indicazione terapeutica è «leucemia linfocitica cronica»; tutti i casi, eccetto uno, interessano la popolazione anziana. La fonte di segnalazione in tutti i casi è il farmacista.

In tutti casi, eccetto uno in cui non è disponibile, l'esito è stato la risoluzione della ADR con sospensione della terapia. Solo in un caso la scheda indica la ripresa della terapia a dosaggio ridotto e in un altro caso è riportato lo switch terapeutico.

In 5 casi i pazienti presentavano comorbidità CV (principalmente ipertensione); in 1 caso era in corso terapia con Madopar (benserazide/levodopa) per il quale è nota la possibilità di comparsa di aritmia.



TOPIC REVIEW

Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation



Sarju Ganatra, MD,^{a,b} Ajay Sharma, MD,^b Sachin Shah, MD,^b Ghulam M. Chaudhry, MD,^b David T. Martin, MD,^b Tomas G. Neilan, MD, MPH,^c Syed Saad Mahmood, MD,^d Ana Barac, MD, PhD,^e John D. Groarke, MD, MPH,^{f,g} Salim S. Hayek, MD,^b Saurbha Dani, MD,ⁱ David Venesy, MD,^b Richard Patten, MD,^b Anju Nohria, MD^{f,g}

Incidenza FA negli RCT registrativi: 4-6%

RS di Ganatra e coll.: -16 studi valutati; 18.32 mesi di followup; 2.166 pazienti; 8.15% dei pz con FA

- negli studi valutati l'incidenza di FA varia dal 3% al 16%, ma l'incidenza di FA di grado>3 è più bassa

TABLE 1 Incidence of AF and Major Bleeding in Various Ibrutinib Studies

First Author, Year of Publication (Ref. #)	Population	Average Age (yrs)	Median Follow-Up (months)	Number of Subjects Who Received Ibrutinib (Sample Size Weight)	Ibrutinib Dose (mg)	Number of Subjects Who Developed AF in Ibrutinib Arm	Number of Subjects Who Developed AF in Control Arm	Number of Subjects Who Developed Grade 3 or Higher Bleeding
Byrd, 2013 (9)	Relapsed/refractory CLL	66	20.9	85 (3.92)	420 (n =51) 840 (n =34)	3 (3.5)	No control arm	4 (4.7)
Wang, 2013 (11)	Relapsed/refractory MCL	68	15.3	111 (5.12)	560	5 (4.5)	No control arm	5 (4.5)
O'Brien 2014 (20)	Frontline CLL	71	22.1	31 (1.43)	420-840	2 (6.5)	No control arm	Not reported
Byrd, 2014 (RESONATE Study) (10)	Relapsed/refractory CLL	67	9.4	195 (9.8)	420	10 (5)	1 (1)	2 (1)
Treon, 2015 (12)	Relapsed/refractory WM	63	19.1	63 (2.9)	420	3 (5)	No control arm	4 (6.3)*
Burger, 2014 (21)	Frontline and relapsed/ refractory CLL	63.2	18	40 (1.84)	420	2 (5)	No control arm	5 (12.5)†
Burger, 2015 (RESONATE-II Study) (8)	Frontline CLL	73	18.4	136 (6.27)	420	8 (5.9)	1 (0.75)	6 (4)
Farooqui, 2015 (19)	Frontline and relapsed/ refractory CLL	>65 (35) >18 (51)	28	86 (3.97)	420	14 (16) [11 (79) patients were >65 yrs of age and 3 (21) were <65 yrs of age]	No control arm	Not reported (study is ongoing)
Stilgenbauer, 2015 (RESONATE-17 trial) (24)	Relapsed/refractory CLL with del 17p	64	11.5	144 (6.64)	420	11 (6)	No control arm	7 (5)‡
Jaglowski, 2015 (25)	CLL/SLL/PLL	>65	12.5	71 (3.27)	420	6 (8.4)	No control arm	7 (10)
Romisher, 2015 (28)	CLL/MCL	65	Not stated	32 (1.47)	Not stated	5 (16)	No control arm	Not stated
Chahan-Khan, 2016 (22)	Relapsed/refractory CLL/SLL	64	17	289 (13.34)	420	21 (7.2)	7 (2.4)	12 (4)
Dreyling, 2016 (23)	Relapsed/refractory MCL	68	20	139 (6.41)	560	5 (3.5)	2 (1.4)	14 (10)
Wang, 2016 (26)	Relapsed/refractory MCL	67	16.5	50 (2.35)	560	7 (14)	No control arm	3 (6)
Gustine, 2016 (27)	WM	66	14.2	112 (5.17)	420	12 (10.7)	No control arm	Not reported
Wiczer, 2017 (6)	CLL, MCL, WM, other	65	32	582 (26.86)	420-560	76 (13)	No control arm	34 (5.8)§
Total			18.32	2,166		190 (8.15)		

Values are n (%), unless otherwise indicated. *Grade 2 or higher bleeding. †Grade 2 bleeding only. No higher grade bleeding reported in this study. ‡Grades 2 and 3 bleeding. §Bleeding outcomes reported only for patients who developed AF. ||Adjusted incidence weighted according to sample size of all studies.

AF = atrial fibrillation; CLL = chronic lymphocytic leukemia; MCL = mantle cell lymphoma; PLL = prolymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenstrom macroglobulinemia.

TOPIC REVIEW

Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation



Sarju Ganatra, MD,^{a,b} Ajay Sharma, MD,^b Sachin Shah, MD,^b Ghulam M. Chaudhry, MD,^b David T. Martin, MD,^b Tomas G. Neilan, MD, MPH,^c Syed Saad Mahmood, MD,^d Ana Barac, MD, PhD,^e John D. Groarke, MD, MPH,^{f,g} Salim S. Hayek, MD,^h Saurbha Dani, MD,ⁱ David Venesy, MD,^b Richard Patten, MD,^b Anju Nohria, MD^{f,g}

TABLE 2	Interaction	Between I	Ibrutinib	and	Common	Medications	Used	for	Management of AF	

Medication	Level of Interaction	Effect	Mechanism of Interaction
Diltiazem/verapamil	Major	Increases plasma level of ibrutinib (6- to 9-fold)	CYP450 3A4 inhibition by diltiazem/verapamil
Digoxin	Moderate	Increases plasma level of digoxin	P-glycoprotein inhibition by ibrutinib
Amiodarone/dronedarone	Major	Increases plasma level of ibrutinib (6- to 9-fold)	CYP450 3A4 inhibition by amiodarone/ dronedarone
Factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)	Moderate	Increases plasma level of factor Xa inhibitors	CYP450 3A4 induction and P-glycoprotein inhibition by ibrutinib
Direct thrombin inhibitor (dabigatran)	Major	Increases plasma level of dabigatran	P-glycoprotein inhibition by ibrutinib

CYP450 = cytochrome P450.

Nei pazienti che ricevono ibrutinib, la gestione della FA è particolarmente impegnativa a causa delle sue interazioni con i farmaci richiesti per il controllo di frequenza / ritmo e anticoagulazione.

Ibrutinib è metabolizzato principalmente dal citocromo P (CYP) 450 CYP3A e in misura minore dal CYP2D6. Induttori del CYP3A e inibitori influenzano sia l'efficacia che la tossicità di ibrutinib. (table 2)

Inoltre, ibrutinib agisce su diverse vie di segnalazione piastrinica e aumenta il rischio di sanguinamento anche senza uso concomitante di anticoagulanti, e tale rischio aumenta ulteriormente quando è necessario instaurare terapia anticoagulante.

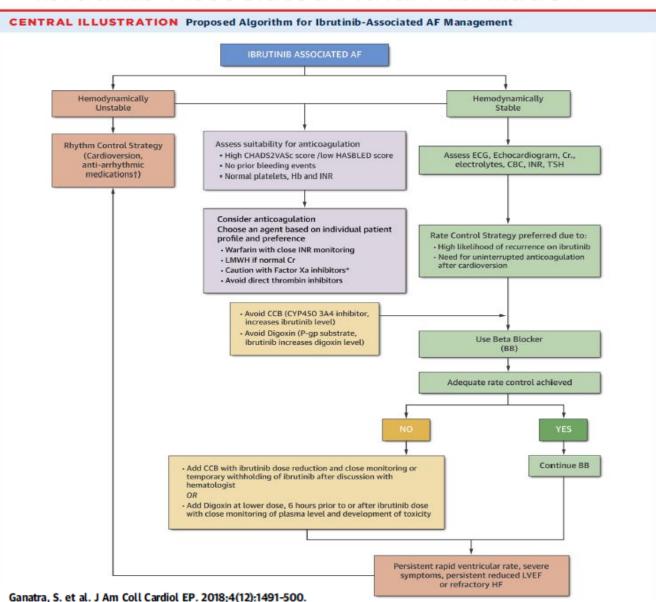
Per i pazienti trattati con ibrutinib, la strategia per la gestione della FA non è stata stabilita, ma si può considerare ragionevole il ricorso in prima linea al controllo del ritmo con beta-bloccanti nei pazienti emodinamicamente stabili.

La cardioversione dovrebbe essere rinviata come strategia iniziale a causa della necessità di interruzione dell'anticoagulazione nel periodo periprocedurale e per l'elevata probabilità di FA ricorrente nel paziente in trattamento con ibrutinib. L'anticoagulazione deve essere un'attenta valutazione del rischio considerata sulla base di tromboembolico del singolo paziente e del rischio di sanguinamento. L'eparina a basso peso molecolare può essere considerata in base alla funzionalità renale. Gli inibitori del fattore Xa possono essere associati ad accettabile rischio di sanguinamento, ma devono essere usati con cautela data la limitata esperienza con questi agenti. Il warfarin può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento, ma può essere preso in considerazione con un attento monitoraggio. Raramente, può essere necessaria l'interruzione di ibrutinib in pazienti con instabilità emodinamica, con sintomi refrattari o con rischio di sanguinamento inaccettabile.

Temporary withholding of ibrutinib or dose reduction might be considered.

BB= beta blocker; CBC = complete blood count; CCB = calcium-channel blocker; CHA2DS2VASc = Congestive Heart Failure, Hypertension, Age ≥75 Years, Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack or Thromboembolism, Vascular Disease, Age 65 to 74 Years, Sex Category; Cr. = creatinine; CYP450 = cytochrome P450; ECG = electrocardiogram; HASBLED = Hypertension, Abnormal Renal and Liver Function, Stroke, Bleeding, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs or Alcohol; Hb = hemoglobin; HF = heart failure; INR = international normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; LMWH = low molecular weight heparin; P-gp = P-glycoprotein; TSH = thyroid stimulating hormone.

Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation



The proposed algorithm for ibrutinib-associated atrial fibrillation (AF) taking various drug-drug interactions as well as elevated bleeding risk with ibrutinib into consideration.

^{*}Factor Xa inhibitor interacts with ibrutinib and increases the bleeding risk.

Factor Xa or ibrutinib dose reduction may be considered based on individual case.

[†]Amiodarone interacts with ibrutinib and increases the risk of ibrutinib-associated adverse events.

TOPIC REVIEW

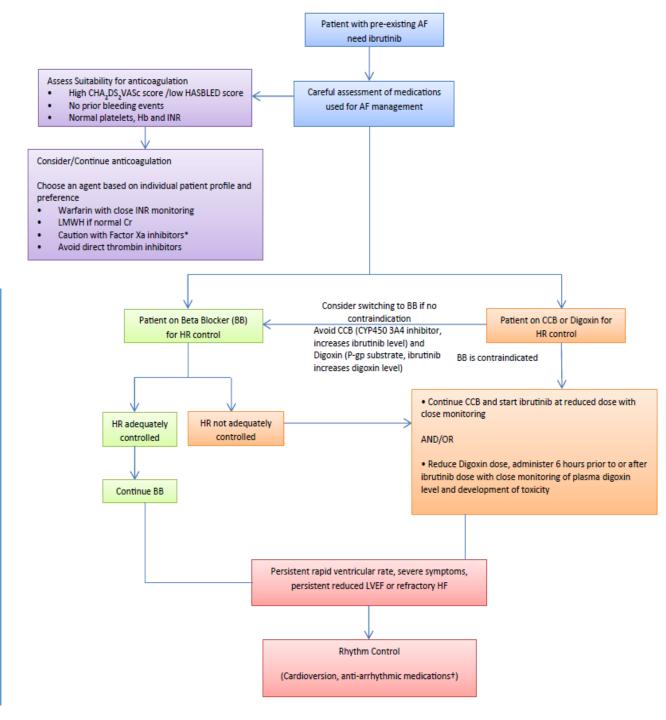
Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation



Sarju Ganatra, MD,^{a,b} Ajay Sharma, MD,^b Sachin Shah, MD,^b Ghulam M. Chaudhry, MD,^b David T. Martin, MD,^b Tomas G. Neilan, MD, MPH,^c Syed Saad Mahmood, MD,^d Ana Barac, MD, PhD,^e John D. Groarke, MD, MPH,^{f,g} Salim S. Hayek, MD,^b Saurbha Dani, MD,ⁱ David Venesy, MD,^b Richard Patten, MD,^b Anju Nohria, MD^{f,g}

Algoritmo proposto per i pazienti con fibrillazione atriale preesistente (AF) che richiedono una terapia con ibrutinib e che assumono vari farmaci a rischio di interazione e che sono a rischio di sanguinamento elevato con ibrutinib.

- L'inibitore del fattore Xa interagisce con ibrutinib e aumenta il rischio di sanguinamento. La riduzione della dose del fattore Xa o di ibrutinib può essere presa in considerazione in base al singolo caso.
- † L'amiodarone interagisce con ibrutinib e aumenta il rischio di eventi avversi associati ad ibrutinib . Potrebbe essere presa in considerazione la sospensione temporanea di ibrutinib o la riduzione della dose



LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Predictors of atrial fibrillation in ibrutinibtreated CLL patients: a prospective study



Gianluigi Reda^{1*}, Bruno Fattizzo², Ramona Cassin¹, Veronica Mattiello², Tatiana Tonella³, Diana Giannarelli⁴, Ferdinando Massari³ and Agostino Cortelezzi²

Abstract

Background: Ibrutinib is an oral irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. The drug is generally well tolerated; however, not infrequent side effects are reported, with the major two being bleeding and ibrutinib-related atrial fibrillation. Atrial fibrillation pathogenesis in this setting is not completely clear, and no prospective studies have evaluated the impact of previous cardiologic history and baseline characteristics.

Methods: We prospectively performed cardiologic assessment in 43 CLL patients before starting ibrutinib therapy. Cardiologic workup included comorbidity collection and electrocardiographic and echocardiographic baseline evaluation.

Results: After a median observation of 8 months, seven patients developed atrial fibrillation (16.3%). Cases developing atrial fibrillation were all elderly males (p = 0.04), and mostly with a history of previous arterial hypertension (p = 0.009). Atrial fibrillation occurrence also correlated with the presence of one or more pre-existent cardiologic comorbidities (p = 0.03), with a higher atrial fibrillation risk score (calculated with comorbidities and cardiologic risk factor evaluation p < 0.001), and with higher left atrial diameter (p = 0.02) and area (p = 0.03) by echocardiography. The occurrence of atrial fibrillation was managed after an integrated cardio-oncologic evaluation: anticoagulation was started in 4 (57.1%) patients and beta-blockers or amiodarone in 5 (71.4%). One patient underwent electric cardioversion and another patient pacemaker positioning to normalise heart rate in order to continue ibrutinib.

Conclusion: Our data show that echocardiography is a highly informative and reproducible tool that should be included in pre-treatment workup for patients who are candidates for ibrutinib therapy.

Keywords: Chronic lymphocytic leukaemia, Ibrutinib, Atrial fibrillation, Cardio-oncology

L'analisi prospettica di Reda e coll. (UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano) ha mostrato che le caratteristiche ecocardiografiche al baseline predicono significativamente il rischio di insorgenza di FA.

Le misurazioni effettuate mediante ecocardiografia trans-toracica (TTE) hanno rilevato una chiara correlazione tra dimensioni/area e rischio di FA, portando gli autori a concludere che tale procedura, altamente riproducibile, diffusa e a basso costo, con possibilità di autointerpretazione da parte di un esperto ematologo, potrebbe essere facilmente inclusa nel processo pretrattamento dei candidati ad ibrutinib.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER ASL

I seguenti tassi di segnalazione sono stati calcolati rapportando il numero totale di ADR pervenute al numero di abitanti per ciascuna ASL. I dati evidenziano che nel biennio 2018/2019 il gold standard fissato dall'OMS è raggiunto esclusivamente dalla ASL 3. Contestualmente, si osserva un netto miglioramento per la ASL 1 dove il tasso di segnalazione nel 2019 risulta triplicato rispetto all'anno precedente. Sono, invece, in flessione negativa sia la ASL 2 sia la ASL 4. Per quest'ultima, risulta non più rinviabile un intervento da parte dell'Azienda Sanitaria Locale anche in considerazione dei nuovi obiettivi posti a livello regionale per i Direttori Generali.

Anno **2018**

Anno 2019	Ar	no	201	9
------------------	----	----	-----	---

ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti
ASL 1	24	300.404	8
ASL 2	71	387.120	18
ASL 3	101	319.388	32
ASL 4	21	308.284	7
CRFV	26		

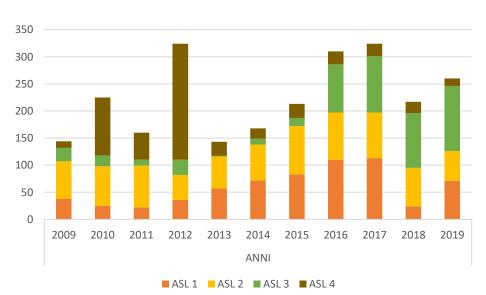
ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti
ASL 1	71	299.031	24
ASL 2	55	385.588	14
ASL 3	120	318.909	38
ASL 4	14	308.052	5
CRFV	34		

TREND DI SEGNALAZIONE



ASL											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ASL 1	38	25	22	36	57	72	83	110	113	24	71
ASL 2	69	73	77	46	59	66	89	87	84	71	55
ASL 3	25	20	11	28	1	11	15	89	104	101	120
ASL 4	12	107	50	214	26	19	26	24	23	21	14





Il maggior numero di segnalazioni proviene, come negli anni passati dalla figura del medico (54%) con un incremento rispetto all'anno precedente del 28%. Anche per la figura del farmacista si osserva un incremento rispetto all'anno precedente del 20%, così come per il cittadino (+14%), mentre si riduce ulteriormente la partecipazione da parte degli altri operatori sanitari (-55%).

Grafico «distribuzione della segnalazione per fonte» _ confronto 2019/2018

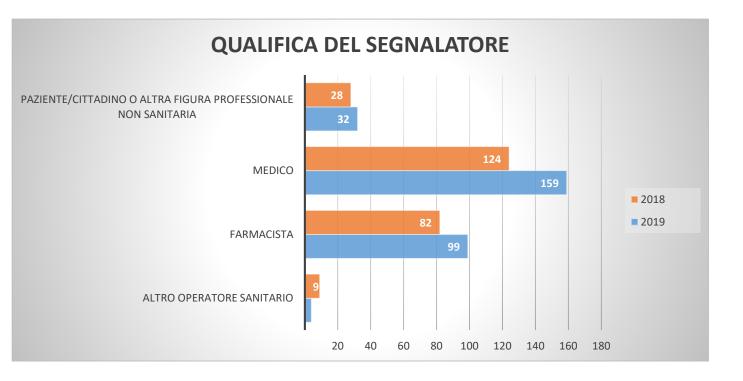
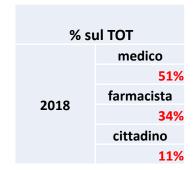


Tabella 1_ «distribuzione percentuale dei casi per fonte»



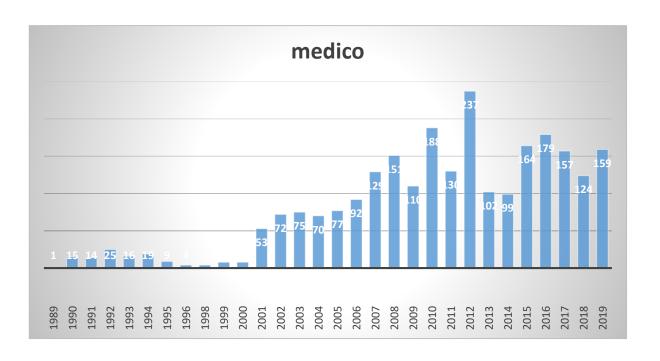


L'andamento temporale delle segnalazioni evidenzia, come più volte sottolineato, che i medici e gli operatori sanitari necessitano di essere coinvolti in specifiche progettualità e che le attività di sensibilizzazione devono essere riproposte nel tempo.

Nel 2012 con lo svolgimento del progetto MEREAFaPS si è raggiunto il picco delle segnalazioni sia per i medici sia per gli infermieri e, seppur in calo, si osserva ancora una certa attenzione alla farmacovigilanza per alcuni anni dopo il termine dei progetti.

Nel 2018 si assiste, tuttavia, ad un crollo dell'attività di segnalazione da parte degli infermieri (-87%) che necessità di immediate azioni correttive.

Andamento temporale «distribuzione della segnalazione per fonte»

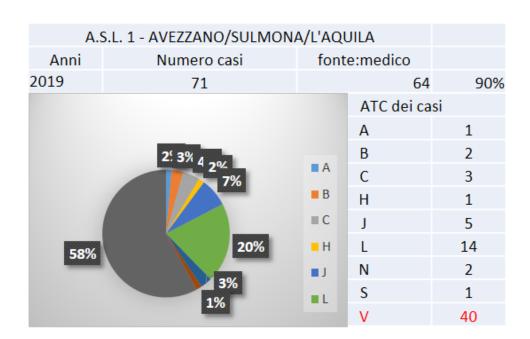


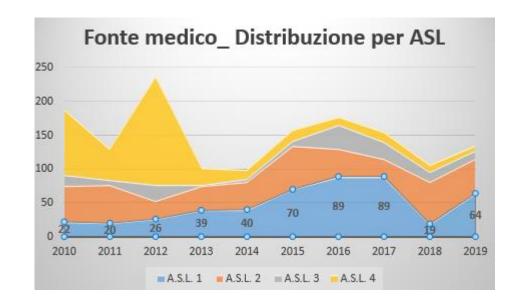


Per la ASL 1 l'ATC più segnalato è quello dei mezzi di contrasto (V08; 39 casi) segno che l'attività di segnalazione è quasi esclusivamente appannaggio di un reparto, come già evidenziato per l'anno 2018.

Nel 18% dei casi segnalati la reazione è grave; nella maggior parte dei casi si è avuto un miglioramento/risoluzione completa, in due casi l'esito non è disponibile.

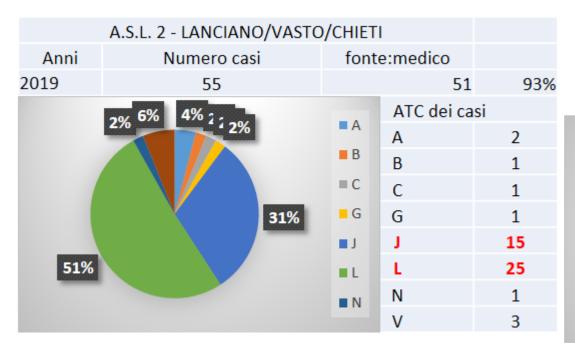
medico	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A.S.L. 1	22	20	26	39	40	70	89	89	19	64
A.S.L. 2	53	56	27	36	41	64	41	26	62	51
A.S.L. 3	16	8	24	1	5	8	35	26	15	12
A.S.L. 4	97	46	160	26	13	16	13	14	10	7

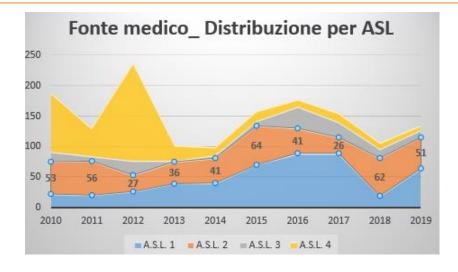


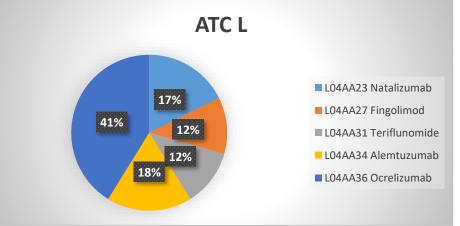


Per la ASL 2 l'ATC più segnalato è quello degli immunosoppressori (L04; 20 casi) e in particolare per il 68% i casi sono relativi alle terapie per la Sclerosi multipla. Anche per la ASL 2, quindi, l'attività di segnalazione è appannaggio di un unico ambito specialistico, in linea con quanto registrato l'anno precedente.

medico	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A.S.L. 1	22	20	26	39	40	70	89	89	19	64
A.S.L. 2	53	56	27	36	41	64	41	26	62	51
A.S.L. 3	16	8	24	1	5	8	35	26	15	12
A.S.L. 4	97	46	160	26	13	16	13	14	10	7





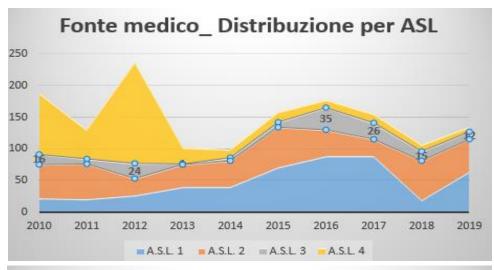


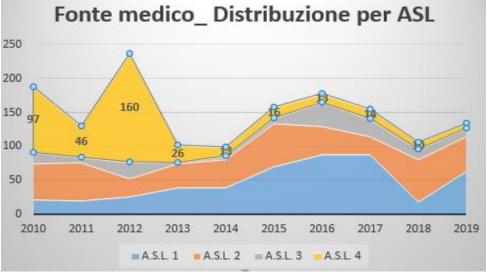
Relativamente alla partecipazione della figura del medico alle attività di farmacovigilanza, per la ASL 3 e 4 si registra la maggiore criticità con soli 12 casi segnalati nel 2019 su Pescara e 7 nella provincia di Teramo.

medico	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A.S.L. 1	22	20	26	39	40	70	89	89	19	64
A.S.L. 2	53	56	27	36	41	64	41	26	62	51
A.S.L. 3	16	8	24	1	5	8	35	26	15	12
A.S.L. 4	97	46	160	26	13	16	13	14	10	7

	A.S.L. 3 - PESCARA		
Anni	Numero casi	fonte:medico	
2019	120	12	10%
		ATC dei ca	si
		J	5
		L	4
		M	1
		N	2

	A.S.L. 4 - TERAMO									
Anni	Numero casi	fonte:medico								
2019	14		7 50%							
		ATC dei c	asi							
		В	1							
		С	1							
		J	3							
		L	1							
		V	2							





LE INIZIATIVE PER L'IMPLEMENTAZIONE DELLE ATTIVITA'

In considerazione delle situazioni di criticità riscontrate negli anni relativamente alla partecipazione alle attività di farmacovigilanza, in particolare, per quanto concerne il coinvolgimento dei reparti ospedalieri, in primis nella Asl di Pescara e nella ASL di Teramo, la regione Abruzzo e il Centro regionale di farmacovigilanza si sono impegnati per l'attivazione di progettualità finalizzate alla sensibilizzazione della categoria, nell'ambito dei progetti finanziati da AIFA con i fondi di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n.449, per gli anni 2015-2016-2017.

Con specifica Convenzione la regione Abruzzo si è impegnata a dare avvio al progetto multiregionale dal titolo «VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica tramite la costituzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e REgistri clinici – progetto VALORE».

I farmaci di interesse saranno i biologici (originator e biosimilari) utilizzati per il trattamento di patologie in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica: inibitori del TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegolato, golimumab), anti-interleuchina (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab), ed immunosoppressori selettivi (abatacept, vedolizumab), anticorpi monoclonali (rituximab, trastuzumab). Verrà, inoltre, valutata l'esposizione alle terapie convenzionali per il trattamento delle patologie in studio, quali farmaci non DMARDs e cDMARDs.

Il progetto multiregionale include 3 workpackage e con le UU.OO di farmacia ospedaliera della ASL 3 e 1, l'Abruzzo aderisce al WP1 «Studio osservazionale sulla sicurezza dell'Uso del farmaco Rituximab in Ematologia» e al WP2 «Monitoraggio di farmacovigilanza attiva in campo reumatologico, gastroenterologico e dermatologico»

LE INIZIATIVE PER L'IMPLEMENTAZIONE DELLE ATTIVITA'

Con la succitata Convenzione è stato, inoltre, approvato il progetto VigiVax che sarà condotto presso i Distretti vaccinali della ASL 3 con l'obiettivo di sensibilizzare i cittadini alla vaccinovigilanza.

Per la ASL 4, il Centro regionale di farmacovigilanza ha presentato un progetto per le UO di oncologia dei PO di Sant'Omero e Giulianova già concordato con i Direttori sanitari e avviato una collaborazione per la sensibilizzazione dei medici presso i reparti di Medicina interna del PO di Sant'Omero e del PO di Teramo in accordo con i rispettivi primari.

La regione Abruzzo ha inoltre, incluso tra gli obiettivi assegnati ai DG delle ASL quello della farmacovigilanza: «Al fine di tendere al raggiungimento del gold standard fissato dall'Oms sul numero di segnalazioni ogni milione di ab, si pone l'obiettivo di aumentare in ciascuna ASL il numero di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini per $100.000 \text{ ab} \ge 15\%$ rispetto all'anno precedente.

Obiettivo: numero di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini per 100.000 ab ≥ 15% rispetto all'anno precedente.

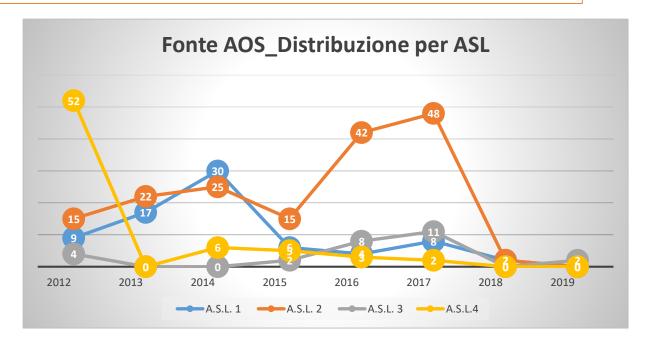
Per i medici di medicina generale, il Centro regionale di farmacovigilanza proseguirà con le attività formative in tema di appropriatezza prescrittiva già avviate nel corso del 2019. Il primo corso organizzato dal CRFV è stato realizzato nel 2019 per la ASL 4, ad aprile 2020 era stato calendarizzato il secondo corso di Pillole di buona pratica clinica per la ASL di Teramo e a marzo 2020 per la ASL 2, tuttavia, sono stati sospesi a seguito dell'emergenza pandemica e saranno ricalendarizzati appena possibile.

Ulteriori edizioni sono previste anche per la ASL 1 e 3.

In Italia, il diretto coinvolgimento del personale infermieristico nelle attività di farmacovigilanza è stato formalmente riconosciuto con il D. Lgs. 95/03. La segnalazione effettuata dagli infermieri rappresenta un'importante risorsa aggiuntiva per il monitoraggio delle ADR (Adverse Drug Reaction) e non soltanto per motivazioni di carattere quantitativo. Con lo sviluppo dell'assistenza sia in ambito ospedaliero che territoriale, l'infermiere, responsabile e garante del processo di gestione e somministrazione dei farmaci, assume un ruolo strategico nella prevenzione dell'errore terapeutico e quindi nella qualità e sicurezza delle cure al paziente. Per favorire la partecipazione attiva dell'infermiere nella segnalazione spontanea delle ADR ed una dimensione collaborativa tra gli operatori sanitari secondo il modello organizzativo nazionale e regionale di Farmacovigilanza, contribuendo al miglioramento della performance del sistema, nonché al raggiungimento degli obiettivi posti dalla Regione, il CRFV-Abruzzo ha concordato con la Direzione delle professioni sanitarie che i corsi di formazione proposti per i medici, fossero rivolti anche agli Infermieri del SSR che operano presso i reparti ospedalieri di Medicina Interna, Pediatria ed Oncologia.

Per ciascun reparto saranno organizzati corsi ad hoc con specifici focus sulle categorie di interesse.

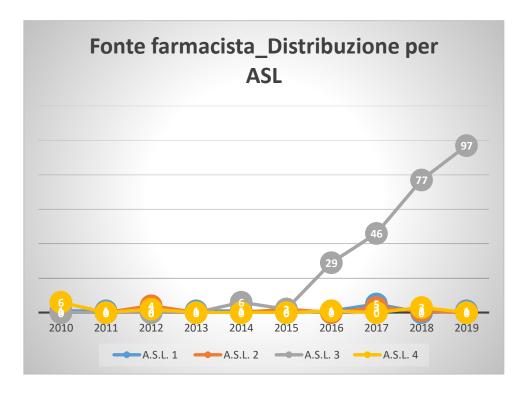
Altro OS	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A.S.L. 1	9	17	30	6	4	8	2	
A.S.L. 2	15	22	25	15	42	48	2	
A.S.L. 3	4			2	8	11		2
A.S.L.4	52		6	5	3	2		



Storicamente in regione Abruzzo la categoria dei farmacisti risulta estranea alle attività di farmacovigilanza.

Solo nella ASL di Pescara si registra un trend progressivamente in aumento a partire dal 2016 e riconducibile all'attivazione di due progetti di farmacovigilanza attiva, uno in ambito oncoematologico e uno in ambito pediatrico. Per questi progetti è stata attivata la figura del farmacista monitor.

farmacista	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A.S.L. 1	1	1	-	1	1	-	1	5	-	1
A.S.L. 2	-	-	4	-	-	2	-	3	1	-
A.S.L. 3	-	-	-	-	6	2	29	46	77	97
A.S.L. 4	6	-	2	-	-	-	1	-	3	-



CONCLUSIONI

Come più volte sottolineato, una delle più efficaci strategie di sviluppo del sistema di farmacovigilanza, anche per gli anni futuri, sarà il sempre più ampio coinvolgimento degli operatori sanitari in attività strutturate per la rilevazione e il monitoraggio delle ADR, come avviene nell'ambito dei progetti di farmaco-vigilanza.

L'adesione ai progetti multiregionali finanziati con i fondi 2015-2016-2017 insieme alle iniziative regionali promosse dal CRFV, nonché alla collaborazione attiva dei RAF, rappresenta il primo passo per la costruzione del sistema regionale di farmacovigilanza.