



# FarmaNews n.2

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MARZO-APRILE 2024

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo*



# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 8-11 aprile 2024
- Nota Informativa Importante su medicinali contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo
- Nota Informativa Importante su Paxlovid



# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Nota Informativa Importante sui Retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina)**
- **Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 4-7 Marzo 2024**
- **Etoposide: Rischio di reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione quando somministrato con un filtro in linea**



## 12-04.2024 Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 8-11 aprile 2024

Il PRAC ha concluso che le evidenze a disposizione non supportano l'associazione causale tra gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) – dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide e semaglutide – con pensieri e comportamenti suicidari e di autolesionismo.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono utilizzati per trattare il diabete di tipo 2, e alcuni sono autorizzati anche per il controllo del peso in determinate condizioni negli adulti obesi o in sovrappeso. La revisione è iniziata nel luglio 2023, a seguito di segnalazioni di casi di pensieri suicidari e pensieri di autolesionismo da parte di soggetti che utilizzavano medicinali a base di liraglutide e semaglutide, e nel novembre 2023 il Comitato ha richiesto dati aggiuntivi ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali, vale a dire Ozempic, Rybelsus, Wegovy, Victoza, Saxenda, Xultophy, Byetta, Bydureon, Lyxumia, Suliqua e Trulicity.

Dopo aver esaminato le evidenze disponibili derivanti da studi non clinici, sperimentazioni cliniche, dati di sorveglianza post-marketing e dagli studi disponibili, il PRAC ritiene che un aggiornamento delle informazioni del prodotto non sia giustificato.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/estratto-degli-highlights-della-riunione-del-prac-del-8-11-aprile-2024>

## 12-04.2024 **Contraccettivi ormonali combinati (COC) – clormadinone acetato/etinilestradiolo: rischio leggermente aumentato di tromboembolia venosa nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati a base di clormadinone acetato ed etinilestradiolo**

Lo studio retrospettivo di coorte RIVET-RCS ha concluso che le donne che assumono contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti clormadinone/etinilestradiolo possono avere un rischio di tromboembolia venosa (TEV) aumentato di 1.25 volte rispetto a quelle che assumono COC contenenti levonorgestrel. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono clormadinone acetato con etinilestradiolo è stimato in 6-9 casi di TEV ogni 10.000 donne.

- Ciò si confronta con un'incidenza annuale di 5-7 casi di TEV su 10.000 donne che usano contraccettivi ormonali combinati a basso rischio contenenti levonorgestrel, noretisterone o norgestimato, e con 2 casi di TEV su 10.000 donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato.
- Nella maggior parte delle donne, i benefici derivanti dall'uso di un contraccettivo ormonale combinato superano il rischio di gravi effetti collaterali. Tuttavia, la decisione di prescrivere un contraccettivo ormonale combinato deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli per la TEV, e basarsi sul confronto con il rischio di TEV di altri contraccettivi ormonali combinati. Ci sono delle evidenze che il rischio è massimo durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato o alla ripresa del trattamento con contraccettivi ormonali combinati dopo una pausa di 4 o più settimane.
- I prescrittori devono sensibilizzare le pazienti circa i segni e i sintomi della TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere illustrati alle donne quando viene prescritto un contraccettivo ormonale combinato, e devono rivalutare regolarmente i fattori di rischio individuali. Si ricorda ai prescrittori che una percentuale significativa di tromboembolie non è preceduta da alcun segno o sintomo evidente.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-clormadinone-acetato/etinilestradiolo>

## 21.03.2024\_Nota Informativa Importante su Paxlovid

La co-somministrazione di Paxlovid con alcuni immunosoppressori con una ristretta finestra terapeutica come gli inibitori di calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) e gli inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus) può dare origine a reazioni potenzialmente fatali e fatali a causa di interazioni farmacocinetiche.

A causa del rischio di interazioni gravi, la co-somministrazione di questi immunosoppressori deve essere presa in considerazione soltanto se è possibile effettuare un attento e regolare monitoraggio delle concentrazioni sieriche dell'immunosoppressore.

Il monitoraggio deve essere effettuato non solo durante la co-somministrazione con Paxlovid ma anche dopo il trattamento.

Paxlovid è controindicato nei pazienti che assumono medicinali che dipendono fortemente dal CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate possono dare origine a reazioni gravi e/o potenzialmente fatali, incluso l'inibitore di calcineurina ciclosporina.

È necessaria una valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare di specialisti per gestire la complessità della co-somministrazione di Paxlovid.

Il potenziale beneficio del trattamento con Paxlovid deve essere attentamente valutato rispetto ai gravi rischi nel caso in cui le interazioni farmacologiche non siano gestite in modo adeguato.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-paxlovid>

### 13.03.2024\_Nota Informativa Importante sui Retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina)

I retinoidi orali sono altamente teratogeni. L'uso dei retinoidi orali è pertanto controindicato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza. (Pregnancy Prevention Programme, PPP).

Studi recenti condotti in diversi Paesi europei hanno rilevato un basso livello di aderenza alle misure del PPP e continuano a verificarsi gravidanze in donne esposte ai retinoidi orali.

I risultati del “Prescriber and Patient/Caregiver Survey: Effectiveness measures to investigate awareness, knowledge, and adherence to the Risk Minimization Measures (RMMs) of the Pregnancy Prevention Program (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin)” hanno mostrato che sia gli Operatori Sanitari che i pazienti/caregivers erano consapevoli delle RMM del PPP, del fatto che i retinoidi siano teratogeni, che non debbano essere utilizzati durante la gravidanza e che siano necessari l'uso di contraccettivi e l'esecuzione di test di gravidanza regolari. Tuttavia, nonostante la consapevolezza, l'aderenza a queste misure di gestione del rischio non è stata adeguata, con differenze riscontrate tra i Paesi partecipanti. Non tutti gli Operatori Sanitari si sono adeguatamente attenuti all'esecuzione dei test di gravidanza sotto controllo medico e al garantire una contraccezione efficace come richiesto dal PPP durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento, per la durata raccomandata.

Si ribadisce pertanto agli operatori sanitari che i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) sono altamente teratogeni. Sono strettamente controindicati nelle donne in gravidanza e devono essere utilizzati in conformità alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sui-retinoidi-orali-acitretina-alitretinoina-eisotretinoina->

## **07.03.2024\_Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 4-7 Marzo 2024**

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che non vi sono prove sufficienti per stabilire un'associazione causale tra i vaccini COVID-19 Comirnaty e Spikevax e i casi di sanguinamento postmenopausale.

Il sanguinamento postmenopausale è comunemente definito come sanguinamento vaginale che si verifica 1 anno o più dopo l'ultimo periodo mestruale. Il sanguinamento postmenopausale è sempre considerato anormale e può essere un sintomo di condizioni mediche gravi.

Recentemente, dalla letteratura medica e dai dati post-autorizzativi sono emerse nuove informazioni che hanno spinto a indagare sul sanguinamento postmenopausale con i due vaccini.

Il PRAC ha valutato tutti i dati disponibili, compresi i risultati della letteratura e le segnalazioni spontanee post-marketing di sospette reazioni avverse.

Dopo un attento esame, il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili non supportano un'associazione causale e non è giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per nessuno dei vaccini.

Il comitato continuerà a monitorare questo problema sia per Comirnaty che per Spikevax attraverso le pratiche stabilite di monitoraggio della sicurezza.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/estratto-degli-highlights-della-riunione-del-prac-del-4-7-marzo-2024>

## 01.03.2024 **Etoposide: Rischio di reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione quando somministrato con un filtro in linea**

I farmaci contenenti etoposide sono indicati per il trattamento di vari tumori negli adulti e nei bambini, inclusi il cancro ai testicoli, il cancro polmonare a piccole cellule, il linfoma di Hodgkin, il linfoma non-Hodgkin, la leucemia mieloide acuta, la neoplasia trofoblastica gestazionale e il cancro ovarico.

Alcuni citostatici richiedono l'uso di filtri in linea durante la somministrazione, secondo le informazioni tecniche e le istruzioni sull'uso. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per i medicinali contenenti etoposide (ad eccezione dell'etoposide fosfato) non menziona l'uso di filtri in linea, ma potrebbe essere possibile utilizzare i filtri in linea secondo la pratica medica locale.

Tuttavia, sono stati pubblicati studi in letteratura che mostrano un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione quando, per la somministrazione, viene utilizzato un filtro in linea<sup>3-4</sup>. Il meccanismo che spieghi questa evidenza non è noto, ma è possibile che i solubilizzanti utilizzati nei medicinali contenenti etoposide interagiscano con il filtro o il sistema di infusione, dissolvendone i componenti (ad es. plastificanti).

Sulla base dei dati disponibili in letteratura, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ritiene che ci sia una relazione causale almeno possibile tra la somministrazione di farmaci contenenti etoposide (non etoposide fosfato) con un filtro in linea e l'aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità.

Viene, pertanto, raccomandato di non utilizzare filtri in linea quando si somministra etoposide.

La raccomandazione non si applica ai medicinali contenenti etoposide fosfato.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sui-medicinali-contenenti-etoposide>



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

## New Adverse Drug Reaction Signals from 2017 to 2021—Genuine Alerts or False Alarms?

*Y.K. Loke, K. Mattishent, N. Navaneetharaja  
Pharmacy 2024, 12, 33.  
<https://doi.org/10.3390/pharmacy12010033>*

*A cura di Ilenia De Carlo*

## Nuovi segnali di reazioni avverse ai farmaci dal 2017 al 2021: genuini avvisi o falsi allarmi?

### In sintesi

I nuovi segnali derivanti dall'analisi della disproporzionalità e pubblicati in letteratura non risultano sottoposti a ulteriore validazione e confermati o confutati utilizzando metodi più formali.

Al momento non è possibile concludere se tali segnali debbano essere presi sul serio oppure no e questo crea un dilemma per gli operatori sanitari che potrebbero trovare pubblicati nuovi segnali di ADR ma non essere in grado di giudicarne la validità.

I dati sulle reazioni avverse ai farmaci (ADR) rivestono un ruolo fondamentale nell'aiutare le autorità di regolamentazione, gli operatori sanitari e i pazienti a prendere decisioni informate sul rapporto beneficio/rischio di un trattamento. Tuttavia, la diversità e l'ampia gamma di ADR pongono importanti sfide analitiche.

Ricercatori e medici che sperano di costruire un quadro completo della sicurezza di un medicinale devono effettuare una valutazione completa su un ampio spettro di fonti di dati.

Tenuto conto che i nuovi farmaci possono potenzialmente innescare reazioni avverse rare, inaspettate o precedentemente sconosciute, è necessario un monitoraggio continuo per rilevare eventi avversi gravi che potrebbero verificarsi all'improvviso. A questo monitoraggio possono contribuire medici e pazienti con le loro segnalazioni volontarie grazie all'istituzione a livello internazionale di sistemi di segnalazione spontanea degli eventi avversi per la registrazione dell'intero spettro dei potenziali danni causati dai farmaci.

Un ruolo importante dei sistemi di segnalazione spontanea è quello di facilitare il rilevamento precoce o rapido di segnali emergenti e/o inattesi. L'obiettivo generale è, quindi, quello di catturare eventi avversi nuovi, precedentemente non riconosciuti o inattesi.

D'altro canto ciò può comportare che molti eventi avversi segnalati potrebbero non essere specificamente correlati o addirittura non essere affatto correlati e non avere alcun legame diretto con il farmaco. I database probabilmente sono inondati di segnalazioni che potrebbero non essere rilevanti o potrebbero non essere associate al farmaco di specifico interesse. Individuare un segnale rilevante è quindi qualcosa di simile alla ricerca di un ago dentro un pagliaio. Tutto ciò crea grandi sfide all'interpretazione e all'analisi delle segnalazioni avverse spontanee. In molti modi, un monitoraggio ampio e diversificato funziona molto bene quando ci si concentra sull'aumento della sensibilità del rilevamento del segnale, ma ciò potrebbe avvenire a scapito di una scarsa specificità se il sistema viene inondato di rapporti che non hanno nessuna relazione causale o che non dispongono di dettagli sufficienti per una valutazione completa.



Le segnalazioni di eventi avversi spontanei possono essere valutate utilizzando una varietà di diversi approcci.

È possibile adottare un approccio qualitativo o semi-qualitativo attraverso una revisione clinica dettagliata di ogni singolo rapporto. Ciò in genere comporta la creazione di una sorta di giudizio sulla probabilità della relazione causale tra il farmaco sospetto e l'evento avverso, che può coinvolgere metodi semi-quantitativi o algoritmi di causalità.

Al contrario, metodi quantitativi come l'analisi della disproporzionalità sono stati ampiamente utilizzati per valutare statisticamente se un segnale di danno può essere trovato all'interno di un gran numero di segnalazioni spontanee di eventi avversi. Il focus dell'analisi della disproporzionalità è determinare le istanze in cui esiste una potenziale grande differenza tra le proporzioni degli eventi avversi riportati con un particolare farmaco rispetto alle proporzioni con un altro farmaco (o la proporzione riportata nel complesso).

Mentre in precedenza tali analisi erano condotte esclusivamente dalle Agenzie regolatorie e dalle Aziende farmaceutiche, con il più ampio accesso ai database da parte di clinici e ricercatori è stato possibile condurre e pubblicare studi sul rilevamento del segnale al di fuori degli enti regolatori e dell'industria farmaceutica. L'importanza di questi studi (condotti al di fuori dell'ambito del quadro normativo) è stato recentemente dibattuto.

Due ricerche meta-epidemiologiche (che coprono 100 studi pubblicati che coinvolgono l'analisi di disproporzionalità) hanno individuato importanti punti deboli nei metodi e nelle conclusioni degli studi. Secondo i ricercatori, la metodologia incoerente e la mancanza di trasparenza negli studi che generano segnali sollevano importanti preoccupazioni per tali analisi che potrebbero produrre "risultati fuorvianti e generare allarmi ingiustificati". È stato valutato che in oltre il 40% degli studi fosse utilizzato un linguaggio causale per interpretare i propri risultati nell'abstract o nelle conclusioni e un'interpretazione eccessiva dei dati che generano segnali, unita alla mancata valutazione dei limiti metodologici, potrebbe creare impressioni potenzialmente fuorvianti riguardo alle relazioni causali tra uso di farmaci ed eventi avversi.



Altri ricercatori hanno anche tentato di convalidare i risultati dell'analisi di disproporzionalità attraverso il confronto con studi randomizzati o studi osservazionali.

Beau-Ljedstrom e coll. hanno condotto una valutazione di eventi avversi selezionati in modo casuale e hanno riportato solo una debole correlazione tra i segnali di sicurezza derivanti dalla analisi di disproporzionalità rispetto ai risultati delle revisioni sistematiche Cochrane che hanno esaminato eventi avversi specifici. Al contrario, un altro gruppo di ricercatori ha definito un insieme noto di 15 reazioni avverse e ha riferito che l'analisi della disproporzionalità ha prodotto risultati comparabili a quelli degli studi osservazionali.

Più recentemente, in una lettera pubblicata sul British Medical Journal, Khouri e coll. hanno affermato che c'era stato un aumento esponenziale nel numero di studi sulla generazione di segnali, ma che la maggior parte di questi segnali non erano stati identificati o risolti. Per valutare empiricamente la validità dell'affermazione di Khouri, nel presente studio Navaneetharaja e coll. hanno voluto determinare se i nuovi segnali derivanti dall'analisi della disproporzionalità fossero stati sottoposti a ulteriore validazione e confermati o confutati utilizzando metodi più formali.

Sono stati, quindi, esaminati i segnali recentemente pubblicati derivanti da eventi avversi spontanei inseriti nei sistemi di reporting negli anni dal 2017 al 2021, verificando se questi recenti segnali fossero stati ulteriormente chiariti, soprattutto se fossero stati confermati o smentiti attraverso ulteriori studi dettagliati più formali.

I risultati evidenziano la mancanza di un follow-up formale o di una valutazione metodologicamente rigorosa comportando che i lettori di questi articoli pubblicati non possono essere certi circa l'affidabilità dei report nell'identificare in modo robusto segnali validi. Nel complesso, il presente studio fornisce prove confermative a sostegno dell'affermazione di Khouri secondo cui la maggior parte dei segnali derivanti dalle analisi di disproporzionalità sono “inosservati o irrisolti”.

La sfida di confermare segnali veri o falsi allarmi è particolarmente problematico perché né il regolatore né l'azienda farmaceutica dovrebbero ignorare potenzialmente segnali autentici (anche se derivanti da fonti terze non verificate). L'attuale profusione di segnali provenienti dall'analisi di disproporzionalità, unita all'assenza di conferme, rappresenta una situazione molto difficile per i regolatori e i produttori a cui è affidato il compito di comunicare la sicurezza dei prodotti citati, d'altro canto esiste un argomento ragionevole secondo cui tutti i segnali di sicurezza dovrebbero essere presi sul serio. Tuttavia, ci sono alcuni speciali caratteristiche metodologiche di questo tipo di analisi che ci portano ad essere più cauti e molto meno certi riguardo alla sua affidabilità.



La prima limitazione è la mancanza di dati sul denominatore; non conosciamo il numero di persone che hanno ricevuto il farmaco, poiché disponiamo solo del numero di sospette segnalazioni di ADR. Ciò significa che non possiamo giudicare il tasso o l'incidenza della sospetta ADR in un insieme quantificabile definito di utilizzatori.

Non sappiamo nulla delle caratteristiche dei pazienti, della loro malattia, delle condizioni di comorbidità e altro e dei potenziali farmaci interagenti. Ciò significa che l'analisi è quasi inevitabilmente confusa da terzi fattori che potrebbero spiegare le differenze nelle proporzioni delle ADR segnalate.

Altri ricercatori hanno anche identificato potenziali ragioni per cui possono verificarsi falsi positivi con questo tipo di analisi. I set di dati disponibili al pubblico sono ad accesso libero e per nessun farmaco specifico è richiesta competenza in materia di sicurezza.

Il metodo analitico si avvale sostanzialmente di una tabella  $2 \times 2$ , e ci sono calcolatori online che possono produrre risultati entro pochi secondi dalla digitazione del relativo numero di segnalazioni. È quindi possibile effettuare centinaia di confronti in un tempo relativamente breve con poche risorse e senza la necessità di formulare e pre-specificare un'ipotesi con plausibilità biologica. Pertanto, esiste un rischio maggiore di falsi positivi derivante da confronti multipli e test di significatività a cui si accompagna un serio rischio di distorsione derivante dalla rendicontazione selettiva dei risultati, in cui è possibile eseguire confronti multipli fino a quando alcuni risultati significativi non vengono identificati e giudicati idonei per scrivere un articolo pubblicabile.

Una ricerca precedente, degli stessi autori del presente studio, che utilizzava una metodologia simile ha riportato il follow-up e la valutazione di 63 casi clinici pubblicati di sospette ADR. Nel complesso, la maggioranza (52/63, 83%) di tali segnalazioni non era stata sottoposta ad una valutazione approfondita, nemmeno in un intervallo temporale prossimo sei anni dopo la prima pubblicazione. Il monitoraggio delle citazioni e la ricerca nel database hanno rilevato che ci sono state solo tre occasioni in cui le associazioni ipotizzate tra farmaci ed eventi avversi erano state successivamente supportate da studi clinici controllati. Gli autori ritengono, quindi, di aver identificato nelle analisi di disproporzionalità pubblicate, una mancanza di follow-up simile a quella della revisione dei case report.



Numerosi altri ricercatori hanno tentato di chiarire il valore dei segnali generati dalle segnalazioni spontanee. Beau-Lejdstrom ha selezionato in modo casuale 150 farmaci dal database degli Stati Uniti e ha cercato gli effetti avversi per i quali erano disponibili rapporti di probabilità di segnalazione da confrontare con i corrispondenti dati sugli effetti avversi derivanti dalla revisione sistematica della Cochrane, trovando un totale di 125 effetti avversi relativi a sei farmaci e solo una debole correlazione tra gli odds ratio riportati dal sistema degli eventi avversi spontanei e i corrispondenti odds ratio delle revisioni sistematiche.

In questo caso, gli autori hanno concluso che non è possibile fare affidamento sulle stime del rischio derivante dall'analisi della disproporzionalità quando si formulano giudizi sul rischio effettivo di ADR specifiche. In effetti, questo studio sostiene che non ci sono prove a sostegno dell'uso dei database di eventi avversi spontanei allo scopo di fare inferenze causali sui segnali. Sembra che la presenza di una significativa disproporzionalità non indica di per sé una forte causalità relazione tra il farmaco e una sospetta nuova ADR.

Al contrario, Macia-Martinez e coll. hanno utilizzato un approccio diverso per selezionare le ADR per il confronto delle analisi di disproporzionalità rispetto alle stime di rischio relative ottenute dagli studi osservazionali.

A differenza dello studio di Beau-Lejdstrom sopra citato in cui le ADR sono state selezionate in modo casuale, in questo caso la valutazione è stata condotta sulle ADR per le quali già esistevano prove consolidate di un'azione normativa europea. Per la valutazione sono state scelte in totale 15 coppie di farmaci ed eventi avversi. Qui, gli autori hanno riportato una correlazione significativa tra i risultati del rischio relativo negli studi osservazionali e i risultati dell'analisi di disproporzionalità dal database delle segnalazioni spontanee. Tuttavia, vale la pena notare che uno dei principali punti deboli di questo studio è che le ADR sono state preselezionate in base alla conoscenza di un'importante relazione tra farmaco ed evento avverso. Ciò potrebbe aver potenzialmente distorto i risultati a favore della ricerca di una relazione tra i due metodi analitici.



Navaneetharaja e coll. evidenziano alcune limitazioni del loro studio. La ricerca su sospetti segnali di ADR è stata concentrata su articoli pubblicati su PubMed negli ultimi anni. Questo perché PubMed è un database consolidato e accessibile al pubblico, e pertanto tutti i segnali segnalati hanno una probabilità relativamente più alta di essere rilevati e indagati da un pubblico più ampio rispetto ai database proprietari che richiedono tariffe di abbonamento. È anche possibile che gli studi che indagavano sulle sospette ADR non abbiano citato la fonte da noi identificata.

Allo stesso modo, i successivi studi di follow-up potrebbero essere ancora da completare oppure potrebbero non essere stati pubblicati in riviste indicizzate in PubMed o Google Scholar. Tuttavia, anche se così fosse, ciò non toglie nulla ai nostri risultati secondo cui gli studi di follow-up, ammesso che esistono, non sono facilmente accessibili ai medici e ai pazienti, il che significa che la situazione continua a rimanere incerta nella mente di molte persone. Infine, esistono numerosi approcci diversi verso l'analisi della disproporzionalità e risultati con maggiore validità sarebbero potuti emergere se fossero stati selezionati gli eventi avversi con frequenza più elevata come, ad esempio, un numero di casi  $\geq 5$ .

Tuttavia, la mancanza di verifica dei segnali rimane un risultato chiave di questo studio, anche se sono stati considerati solo eventi avversi specifici in cui erano stati analizzati cinque o più casi.

Se da un lato i sistemi di segnalazione spontanea degli eventi avversi svolgono un ruolo cruciale nell'ambito della farmacovigilanza, e i recenti miglioramenti come la maggiore facilità di accesso a cittadini e medici, promuovono una maggiore trasparenza nel processo decisionale in ambito sanitario, da una prospettiva metodologica è necessaria una maggiore trasparenza e completezza nella rendicontazione di tali studi e sarebbe utile promuovere un più ampio apprezzamento dei principali limiti delle analisi di disproporzionalità, nonché un ulteriore sviluppo per superare il sostanziale confondimento (ad esempio, attraverso l'abbinamento delle classi di farmaci con indicazioni simili, età dei pazienti, sedi geografiche delle segnalazioni).

In conclusione, lo studio di Navaneetharaja e coll. mostra che la stragrande maggioranza dei segnali derivati dall'analisi di disproporzionalità dei sistemi di segnalazione spontanei degli eventi avversi, valutati al di fuori del contesto regolatorio, non è stata verificata. Al momento non è possibile concludere se tali segnali debbano essere presi sul serio oppure no e questo crea un dilemma per gli operatori sanitari che potrebbero trovare pubblicati nuovi segnali di ADR ma non essere in grado di giudicarne la validità.



# CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

<b>Ruolo</b>			
<b>Responsabile</b>	Ilenia Senesi	0861. 888550	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilenia De Carlo	0861. 888522	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	<a href="mailto:ilaria.dicesare@aslteramo.it">ilaria.dicesare@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	<a href="mailto:sabrina.capodifoglio@aslteramo.it">sabrina.capodifoglio@aslteramo.it</a>
<b>Referente Vaccinovigilanza</b>	Francesca Sanità		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>