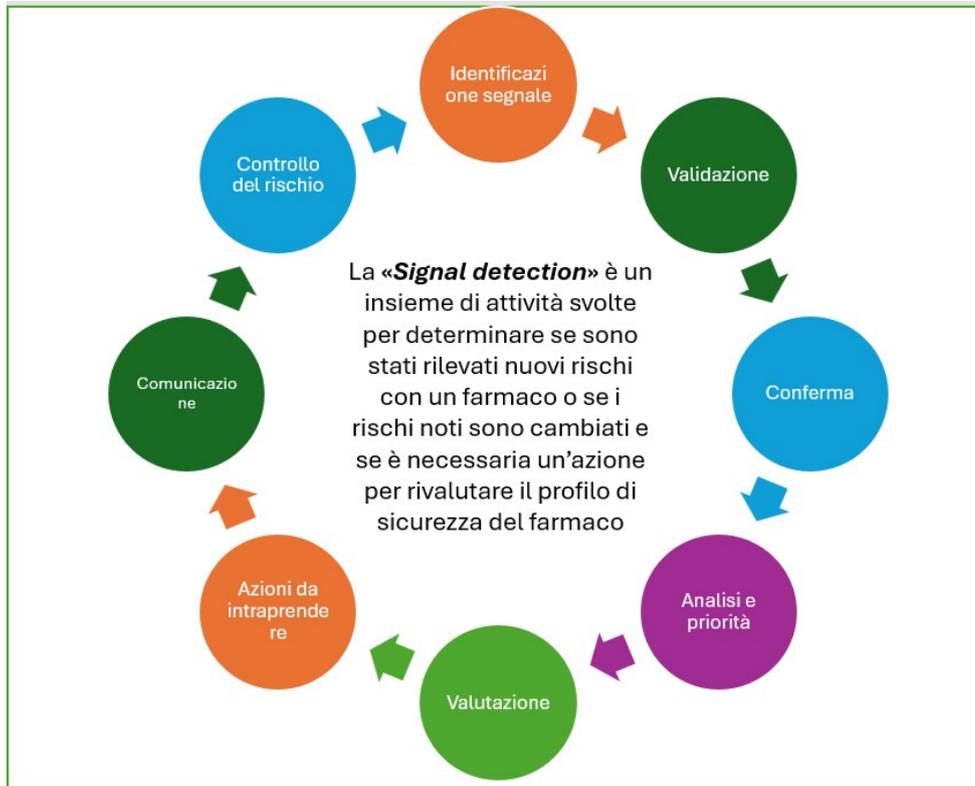


## Il segnale in Farmacovigilanza

### Fasi del processo di signal detection



*"If you do not*

*expect the unexpected, You will not find it."*

Heraclitus of Ephesus, 500 BCE

La frase di Eraclito ben si addice al significato più profondo dell'argomento, di fatto un segnale di sicurezza in farmacovigilanza non è altro che è un risultato inatteso, dato dall'analisi di diverse fonti pertinenti, che deve essere indagato ed eventualmente confermato. L'individuazione di precoci segnali di sicurezza rappresenta il principale obiettivo della farmacovigilanza che persegue principalmente, ma non solo, attraverso il suo strumento cardine ossia il sistema della segnalazione spontanea.

Il Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) nel suo VIII report definisce il segnale in farmacovigilanza come *"Un'informazione che origina da una o più fonti che suggerisce una nuova potenziale associazione, o un nuovo aspetto di una associazione nota, tra un trattamento e un evento o una serie di eventi correlati tra loro, dannosi o benefici, che siano valutati avere una probabilità sufficiente da giustificare una azione di verifica"*.

Per una chiara comprensione dell'argomento è impor-

tante sottolineare il termine *"potenziale associazione"*. E' vero che un segnale emerge quando, analizzando diverse fonti, si evidenzia un rischio precedentemente non noto, aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto e si identifica un nuovo gruppo a rischio, ma è altrettanto vero che in questa fase iniziale viene individuata soltanto un'ipotesi (ossia un sospetto più o meno forte) relativa all'esistenza di una possibile correlazione causale farmaco-evento, **non viene stabilito** che tra il farmaco e l'evento c'è una correlazione causale certa, ma viene **suggerito** che sono necessarie ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata. La ricerca di un segnale la cosiddetta **"Signal detection"** rappresenta un'attività di analisi eseguita in farmacovigilanza per l'identificazione di un risultato inatteso rispetto al profilo di sicurezza di un farmaco. Si tratta di un'attività di monitoraggio continuo, che viene eseguita durante tutto il ciclo di vita del farmaco, dalla fase di sviluppo clinico fino alla commercializzazione.

La Signal Detection trova le sue origini durante la seconda guerra mondiale, quando iniziò a prender piede l'utilizzo dei primi radar. Tali strumenti non erano ancora

### L'esempio di un segnale: "Pseudoefedrina"

A febbraio 2023, vari siti e testate giornalistiche riprendono e pubblicano una nota di sicurezza AIFA: la nota riguarda i possibili rischi associati alla pseudoefedrina, sostanza medicinale contenuta in numerosi farmaci da banco usati per trattare il raffreddore.

In data precedente il 10 febbraio 2023 l'EMA aveva pubblicato una nota informativa di sicurezza: "Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina a seguito del possibile rischio di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), condizioni che colpiscono i vasi sanguigni nel cervello. PRES e RCVS possono comportare un ridotto afflusso di sangue (ischemia) al cervello e, in alcuni casi, possono causare complicazioni gravi e pericolose per la vita."

La revisione fa seguito a nuovi dati provenienti da un piccolo numero di casi di PRES e RCVS in persone che usano medicinali contenenti pseudoefedrina che sono stati riportati nei database di farmacovigilanza e nella letteratura medica

La nota AIFA riporta che i sintomi della PRES e della RCVS comprendono mal di testa improvviso e intenso o mal di testa a rombo di tuono, nausea, vomito, confusione, convulsioni e/o disturbi visivi.

Comunica inoltre che i pazienti devono essere informati sulla necessità di interrompere immediatamente l'uso di questi medicinali e di cercare assistenza medica se sviluppano segni o sintomi di PRES o RCVS.

La revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina è stata avviata su richiesta dell'agenzia francese dei medicinali (ANSM) ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

### A cosa serve la pseudoefedrina?

La pseudoefedrina viene assunta **per via orale** e viene utilizzata da sola o in combinazione con altri medicinali per **trattare la congestione nasale (naso chiuso) derivante da raffreddore, influenza o allergia.**

All'interno dell'UE, i medicinali contenenti pseudoefedrina sono disponibili con vari nomi commerciali, tra cui **Actifed, Aerinaze, Aspirin Complex, Clarinase, Humex rhume e Nurofen Cold and Flu.**



perfezionati pertanto segnalavano non solo l'arrivo di bombardieri nemici, ma anche semplicemente stormi di uccelli. Gli operatori dovettero pertanto imparare a interpretare e ponderare i segnali derivanti dagli strumenti per evitare di elevare aerei inutilmente. Iniziarono quindi a valutare i dati sulla base di altre informazioni come i dati degli aeroporti da cui decollavano i bombardieri o avvistamenti lungo la rotta...questo a dimostrazione del fatto che individuare e identificare un potenziale segnale è attività delicata e alquanto complessa.

La Signal detection rappresenta la prima delle attività della [Signal Management](#), un processo di determinazione di nuovi rischi o di variazioni dei rischi noti che secondo il modulo IX delle GVP (Good Pharmacovigilance Practices) si compone di 6 successivi step che si propongono, attraverso una attenta analisi dei dati di-

sponibili, di identificare, validare, confermare il segnale al fine di predisporre tramite gli organi competenti le raccomandazioni con le azioni da intraprendere per contenere o limitare i rischi derivanti al paziente dal potenziale segnale di sicurezza (fig 1).

La gestione dei segnali provenienti dalle segnalazioni spontanee è coordinata da AIFA con il supporto del Gruppo di Lavoro per Analisi Segnali a Vaccini (GLASV) e farmaci (GLASF) di cui fanno parte Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e i Centri regionali di Farmacovigilanza (CRFV), che svolgono un ruolo importante, in questo ambito, collaborando attivamente con L'Agencia e partecipando alle riunioni semestrali dedicate.

Il processo di gestione del segnale prevede, una volta validato e confermato la sua comunicazione, un processo estremamente delicato che ha come obiettivo primario quello di trasmettere a operatori sanitari e cittadini, una nuova conoscenza che consenta di evitare un pericolo. La

comunicazione di un segnale di rischio è uno strumento importante nelle strategie di prevenzione e minimizzazione del rischio.

La decisione di comunicare un segnale deve ponderare diversi elementi, non ultimo l'effetto che può avere sulla compliance dei pazienti e sulla fiducia della popolazione nel sistema sanitario.

È sicuramente un processo estremamente delicato che richiede l'intervento di professionisti esperti.

Maria Erminia Stochino  
Arianna Deidda

### Metodi e Strumenti per la signal detection

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce Segnale "un'informazione sull'esistenza di una possibile relazione causale fra un evento avverso ed un farmaco, essendo la relazione tra questi non nota o precedentemente documentata in modo incompleto".

L'identificazione di un segnale in farmacovigilanza non obbligatoriamente individua una correlazione causale tra il farmaco e l'evento avverso, ma suggerisce che sarebbero opportune ulteriori indagini per chiarire se l'associazione osservata abbia un rapporto di causa-effetto.

La validazione di un segnale si basa sulla valutazione e sulle analisi relative a differenti fonti di informazione (segnalazioni spontanee, dati raccolti su sistemi di sorveglianza attiva o studi, letteratura e altre).

Questo processo consentirà, attraverso una serie di passaggi, una miglior conoscenza del farmaco e, qualora si arrivasse all'individuazione di una relazione causale tra farmaco e evento avverso, ad una rimodulazione del Foglio Illustrativo (FI) e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

"L'analisi della disproporzionalità" è un metodo statistico per generare un segnale quando un evento avverso è riportato in maniera più frequente in un particolare farmaco rispetto agli altri farmaci.

I principali metodi per valutare la possibile disproporzionalità sono il calcolo del PRR (Proportional Reporting Ratio) e del **ROR (Reporting Odds Ratio)**. Quest'ultimo è una misura di associazione utilizzata nelle analisi quantitative in farmacovigilanza utile a confrontare l'incidenza di un

certo evento associato a un determinato farmaco verso l'incidenza dello stesso evento collegato a tutti gli altri.

In epidemiologia la determinazione di un'associazione tra l'esposizione a certi fattori di rischio e l'insorgenza di una malattia viene misurata con l'*odds ratio*. In generale, questo indica la probabilità che un evento avvenga rapportato alla probabilità che esso non avvenga.

Il ROR, non è altro che una tipologia di odds ratio, dove come numero di malati avremo il numero di segnalazioni di reazioni avverse e come esposti avremo gli utilizzatori del farmaco di interesse.

Il ROR viene calcolato attraverso l'utilizzo di una tabella tetracorica (2x2).

	ADR Sospetta	Altre ADR
Farmaco sospetto	a	b
Altri farmaci	c	d

$$ROR = \frac{a * d}{c * b}$$

Il ROR può assumere valori compresi tra 0 e  $+\infty$ .

**Se il valore è = 1** l'utilizzo del farmaco non è associato con la segnalazione della reazione avversa, **se < 1** è associato negativamente con la segnalazione della reazione avversa e **se > 1** è associato positivamente con la segnalazione della reazione avversa, cioè il farmaco potrebbe essere un fattore di rischio per l'utilizzatore.

L'**AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco) fornisce ai CRFV i criteri con cui è possibile selezionare un segnale in modo che possa essere seguito con maggior attenzione: numero di casi  $\geq 2$ ; limite inferiore intervallo di confidenza  $> 1$ ; rilevanza clinica e potenziale impatto per la salute pubblica; forza dell'evidenza per un effetto causale; gravità e severità della reazione e del suo esito; notorietà della reazione e/o interazioni farmaco/farmaco; precedenti conoscenze.

Utilizzando questi strumenti i CRFV contribuiscono attivamente alla signal detection.

Giovanni Ambu  
Emanuela Elena Cau  
Silvia Melis  
Guendalina Mura

## Il nuovo servizio di consultazione della banca dati dei farmaci AIFA

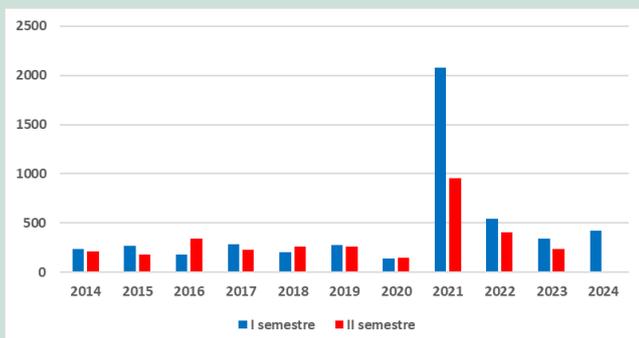
L'Agenzia Italiana del Farmaco ha attivato il nuovo servizio di consultazione della banca dati dei farmaci "AIFA Medicinali". Il servizio consente una ricerca più veloce e accurata dei documenti e delle informazioni sui farmaci autorizzati in Italia. Oltre a visualizzare e scaricare il Foglio Illustrativo e il Riassunto delle Caratteristiche del

Prodotto dei medicinali, i cittadini, gli operatori sanitari e le aziende possono trovare informazioni sulla rimborsabilità del medicinale da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sul regime di fornitura e su eventuali carenze.

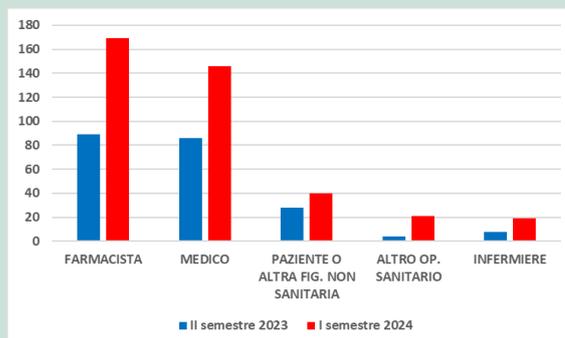
<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>



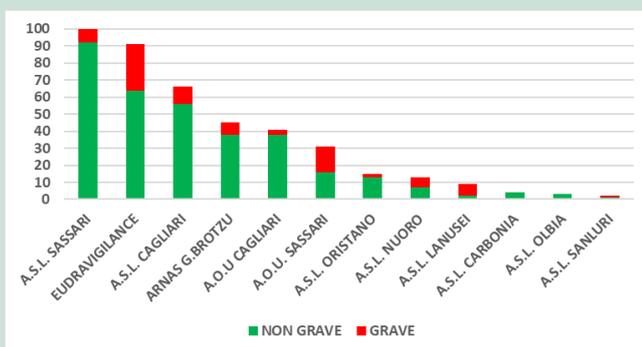
### Andamento delle segnalazioni in Sardegna



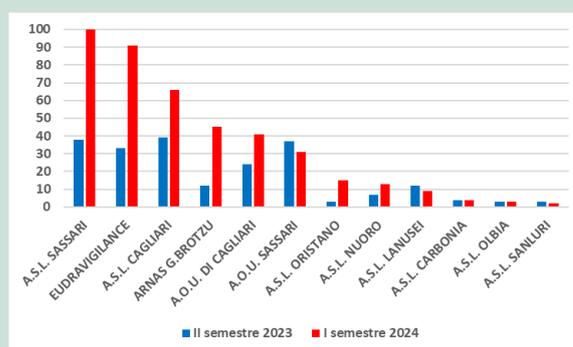
Distribuzione ADR per semestre anni 2014-2024



Distribuzione ADR per fonte (II sem 2023 vs I sem 2024)



Distribuzione ADR per struttura e gravità (II sem 2024)



Distribuzione ADR struttura (II sem 2023 vs I sem 2024)

Dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni è evidente una crescita delle stesse nel I semestre del 2024 rispetto al semestre precedente per tutti gli operatori sanitari e per i pazienti/cittadini. Dall'analisi per struttura emerge che 6 strutture sono in crescita: l'ASL Sassari, l'ASL Cagliari, l'ARNAS Brotzu, l'AOU Cagliari, l'ASL Oristano e l'ASL Nuoro.

Dati estratti dalla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza**

A cura di Silvia Melis e Emanuela Elena Cau

**Contattaci:** Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna  
U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari.  
Tel. 070 51092637; email: [farmacovigilanza@aucagliari.it](mailto:farmacovigilanza@aucagliari.it);

 Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna  
 CRFV\_sardegna  
 [www.farmacovigilanzasardegna.it](http://www.farmacovigilanzasardegna.it)