



**XXVII Seminario
Nazionale di
Farmacoepidemiologia
10-11 DICEMBRE 2018
Roma**

SCLEROSI MULTIPLA E FARMACOVIGILANZA ATTIVA



**Regione
Lombardia
ASST Spedali Civili**

Dott.ssa Giulia Gatta

PREVALENZA ED INCIDENZA



ITALIA:
110.000 pazienti,
3.400 nuovi casi
ogni anno

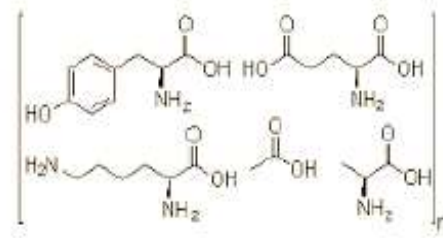
LOMBARDIA:
18.150 pazienti,
550 nuovi casi annui
10.036.258 abitanti



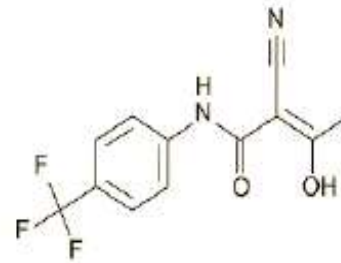
TERAPIE DI PRIMA LINEA



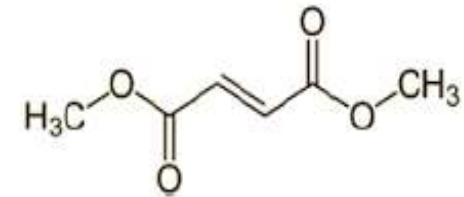
IFNβ1a/b



Glatiramer acetate

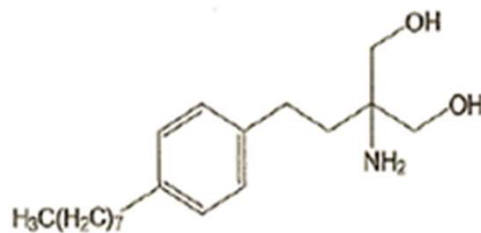


Teriflunomide



Dimethylfumarate

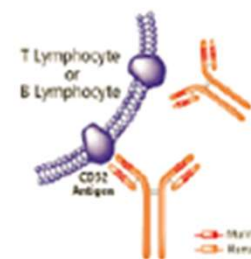
TERAPIE DI SECONDA LINEA



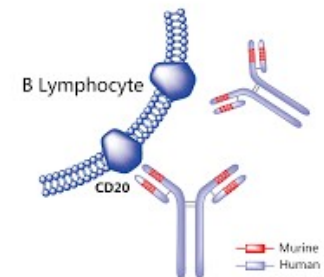
Fingolimod



Natalizumab



Alemtuzumab



Ocrelizumab

TERAPIA FARMACOLOGICA

Elevato numero di
soggetti coinvolti



110.000 in Italia
18.150 in Lombardia

VS

Studi clinici

Cronicità

Potenziali reazioni
avverse severe

Registrazione di
nuovi farmaci

Monitoraggio dei rischi su **ampia scala**

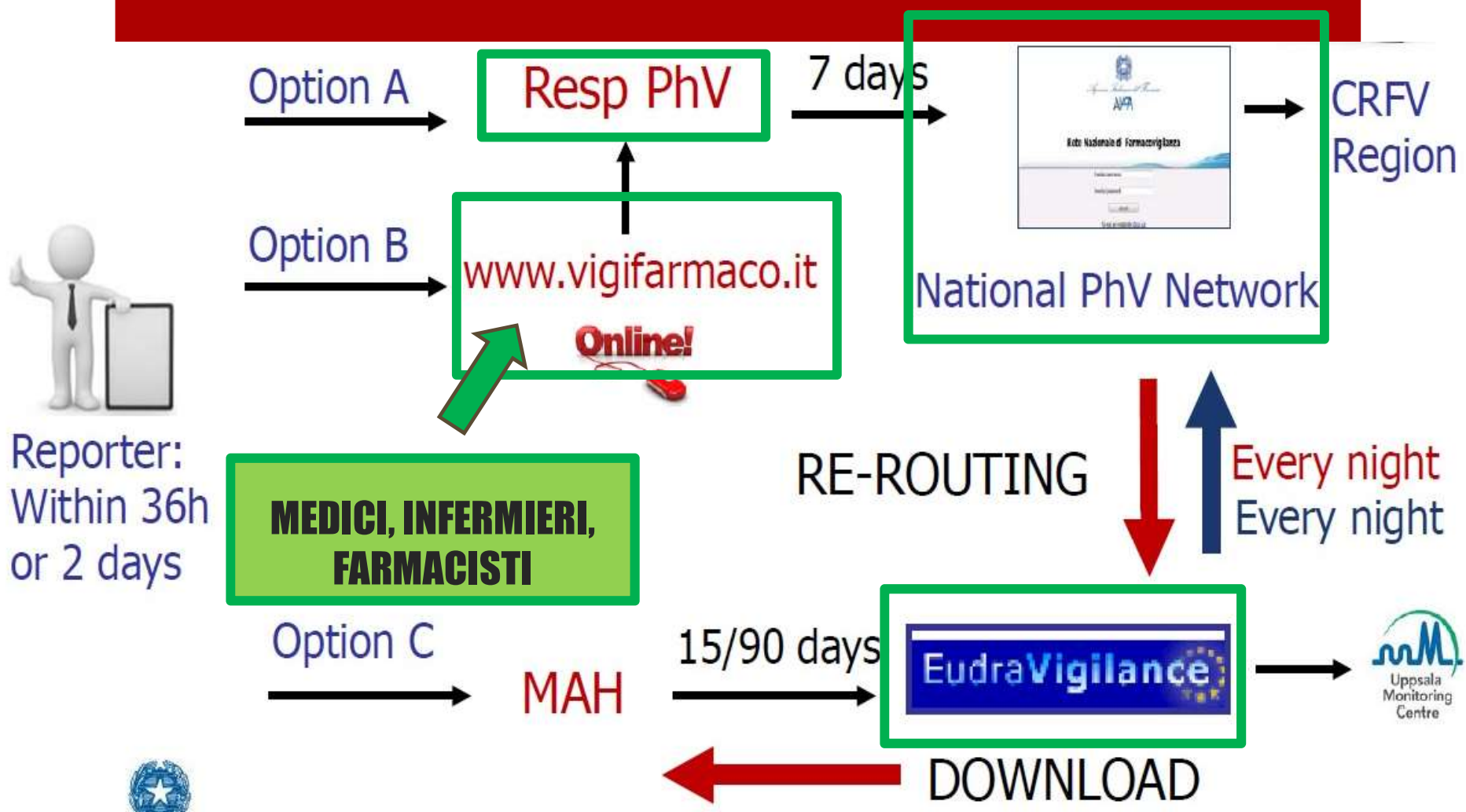


Gestione ottimale nella cura del
paziente

Terapia farmacologica appropriata



SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE A FARMACI



1) ESTRAZIONE QUADRIMESTRALE DEI DATI

AIFA www.agenziafarmaco.gov.it

Farmacovigilanza
Guida / Contatti / Stampa / Uscita

Visualizzazioni > **Lista Schede**

Ricerca Segnalazioni

Data Reazione Avversa da: / / a: / /
Data Inserimento da: / / a: / /

SOC <tutti i valori>

ART/PT

Prodotto S.M. P.A.

Tipo somministrazione: Sospetta Concomitante

Nesso di causalità :
Possibile
Probabile
Dubbio
Molto probabile

ATC

Esito <tutti i valori>

Gravità <tutti i valori>

Fonte <tutti i valori>

Età <tutti i valori> Sesso F M

Regione LOMBARDIA Verifica S N

Elaborazione Schede: Tutte Solo Letteratura Escluso Letteratura

Visualizza reazioni: con Decesso Gravi Non Gravi Non definite

Le Reazioni Avverse sono il risultato di: < >

Visualizza le schede relative alla struttura ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

Visualizza le schede inserite dall'utente MI7480

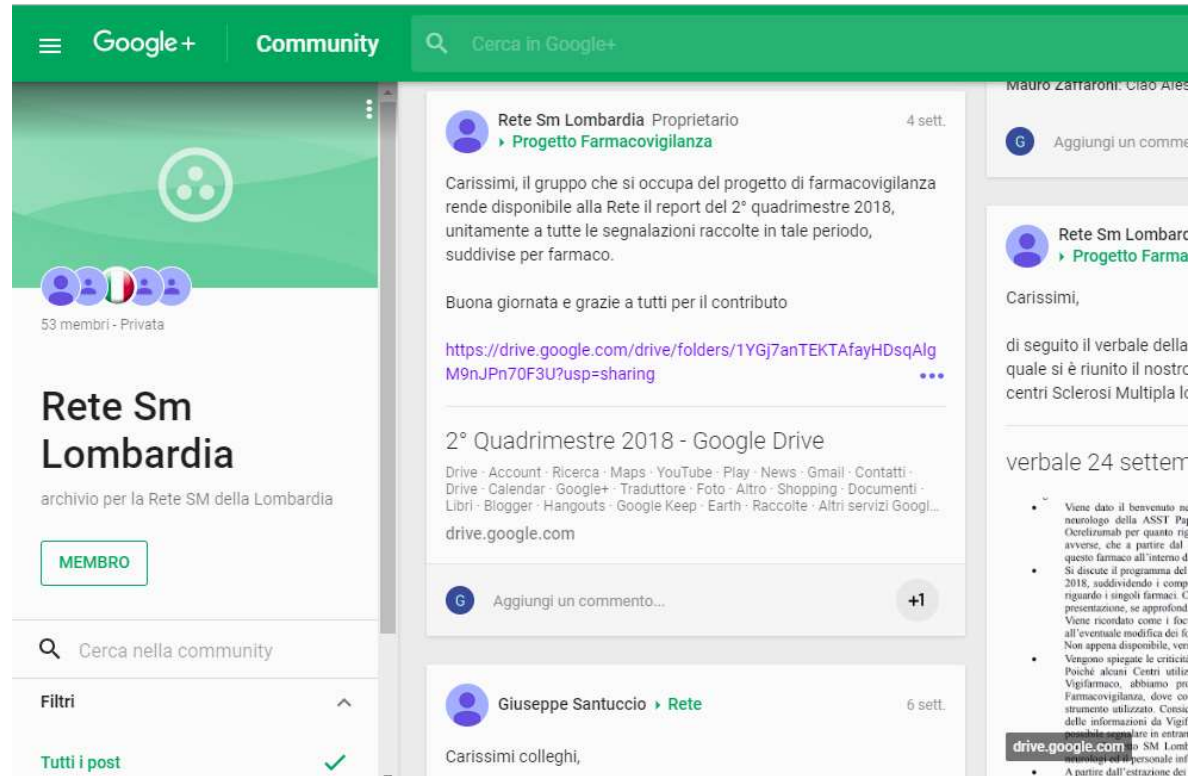
visualizza pulisci schermo

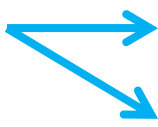
Sezione «Rete Nazionale Farmacovigilanza»

2) ANALISI DEI DATI ED ELABORAZIONE DI UN REPORT

3) CONDIVISIONE DEI DATI

- Mail
- Google +



Ritorno di informazioni:  stimolo per il segnalatore
utile per tutta la Rete

OBIETTIVI

1. Network multidisciplinare: Neurologi, Infermieri, Farmacisti
2. Segnalazione proattiva nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza
3. Valutazione delle reazioni avverse a farmaci e condivisione di informazioni
4. Referenti farmaco-specifici: analisi eventi, aggiornamento dei fogli informativi

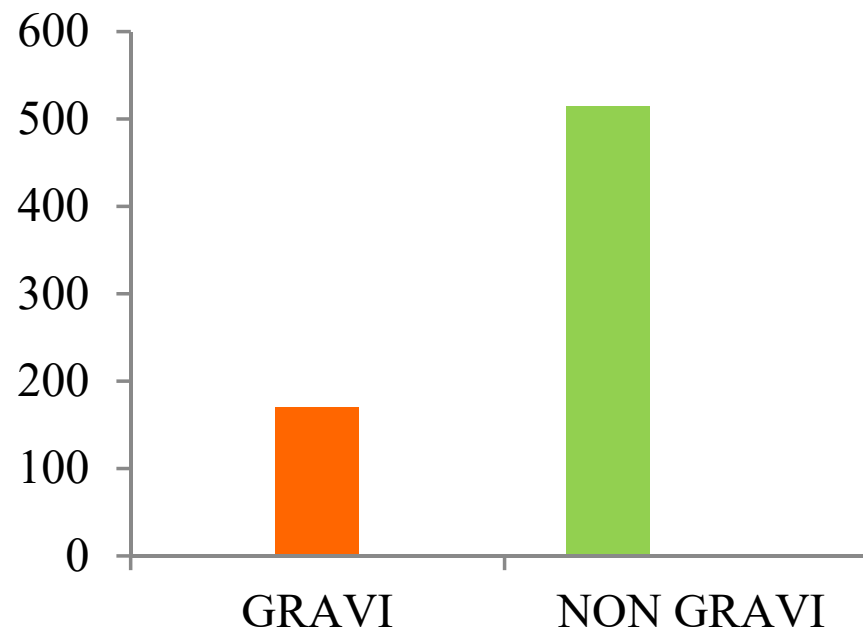


- Maggior conoscenza degli effetti collaterali
- Miglior diagnosi e trattamento degli effetti collaterali
- Strategie di prevenzione
- Sensibilizzazione del personale medico e sanitario

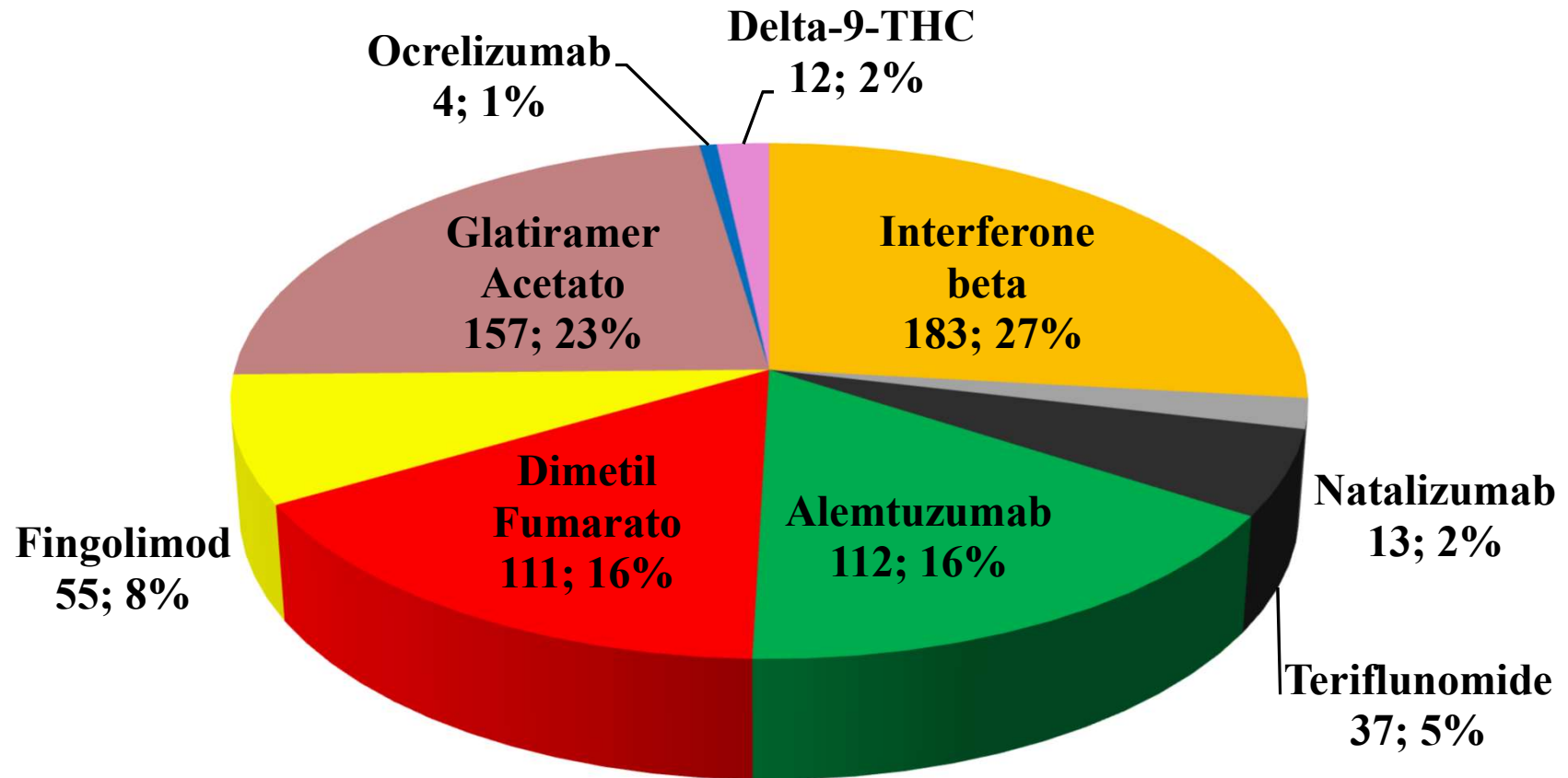
DATI GENNAIO 2017 – AGOSTO 2018

689 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci:

- **518** non gravi
(75%)
- **171** gravi
(25%)



FARMACI SEGNALATI



CONFRONTO CON I DATI NAZIONALI ED EUROPEI



ITALIA: portale AIFA,
sezione «Rete Nazionale
Farmacovigilanza»

EUROPA:
Eudravigilance,
www.adrreports.eu



GENNAIO 2017 – AGOSTO 2018

FARMACO \ SEGNALAZIONI	RETE CENTRI SM LOMBARDI	RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA	EUDRAVIGILANCE
Interferone beta	183	1692	6661
Glatiramer Acetato	157	790	5116
Alemtuzumab	112	595	2519
Dimetil Fumarato	111	410	6017
Fingolimod	55	865	5161
Teriflunomide	37	215	3296
Natalizumab	13	349	4371
Delta-9-THC	12	82	dato non disponibile
Ocrelizumab	4	18	505
Totale	684	5016	33646

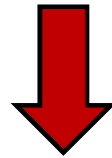
Le segnalazioni lombarde costituiscono il **13,6%** di quelle nazionali ed il **2%** di quelle europee

RAPPORTO ADR/DDD

Adverse Drug Reaction:

evento avverso correlato all'uso di un farmaco, la reazione nociva ad un medicinale

Defined Daily Dose: unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, dose giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto



ADR/DDD: incidenza delle reazioni avverse a farmaci in relazione al consumo.

Indice del profilo di sicurezza di un farmaco:

- Rapporto ADR/DDD basso = > sicurezza
- Rapporto ADR/DDD alto = < sicurezza

ANNO 2017

FARMACO	ADR	DDD	ADR/DDD x 10000
ITALIA			
ALEMTUZUMAB	279	366.417	7,61
FINGOLIMOD	382	2.479.558	1,54
NATALIZUMAB	144	1.601.730	0,90
TERIFLUNOMIDE	108	1.260.388	0,86
GLATIRAMER ACETATO	229	2.689.610	0,85
DELTA-9-THC/CBD	44	531.789	0,83
DIMETILFUMARATO	258	3.274.134	0,79
INTERFERONE BETA	882	12.583.455	0,70
LOMBARDIA			
ALEMTUZUMAB	72	70.616	10,20
GLATIRAMER ACETATO	98	535.167	1,83
DIMETILFUMARATO	67	540.803	1,24
INTERFERONE BETA	128	1.740.220	0,74
TERIFLUNOMIDE	19	282.969	0,67
FINGOLIMOD	30	475.706	0,63
DELTA-9-THC/CBD	5	81.868	0,61
NATALIZUMAB	6	251.850	0,24

ANNO 2018 – Gennaio/Giugno

FARMACO	ADR	DDD	ADR/DDD x 10000
ITALIA			
ALEMTUZUMAB	253	218.770	11,56
FINGOLIMOD	410	1.356.250	3,02
GLATIRAMER ACETATO	294	1.356.840	2,17
NATALIZUMAB	188	866.070	2,17
TERIFLUNOMIDE	88	731.680	1,20
INTERFERONE BETA	666	6.043.449	1,10
DELTA-9-THC/CBD	32	317.074	1,01
DIMETILFUMARATO	109	1.828.661	0,60
LOMBARDIA			
ALEMTUZUMAB	39	43.477	8,97
DELTA-9-THC/CBD	9	41.229	2,18
GLATIRAMER ACETATO	53	263.644	2,01
DIMETILFUMARATO	35	313.340	1,12
TERIFLUNOMIDE	17	168.964	1,01
FINGOLIMOD	19	262.384	0,72
INTERFERONE BETA	42	850.517	0,49
NATALIZUMAB	6	138.810	0,43

LISTERIOSI IN ALEMTUZUMAB

Visualizzazione Codice RNF 396647

Codice RNF: **396647**
Codice EV (WWID): **IT-MINISAL02-396647**
Tipo Segnalazione: **Spontanea**
Scheda inserita il: **14/02/2017**
Da: **ISTITUTO S. RAFFAELE - MILANO**
Scheda Aggiornata il: **21/05/2018**
Da: **ISTITUTO S. RAFFAELE - MILANO**

DATI DEL PAZIENTE

Iniziali: NC
Sesso: F Età:
Data di nascita: 19/10/1994 Fascia di età:
Peso (kg): 56 Altezza (cm): 162
Data Insorgenza Reazione: 09/02/2017 Attribuzione d'ufficio:
Stato di gravidanza:
Eta' Gestazionale al momento della reazione:
Origine Etnica: EUROPEAN

Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti
Storia dei farmaci assunti

DATI DEL GENITORE

Sesso: Età:
Storia Medica
Storia dei farmaci assunti

REAZIONE AVVERSA

Reazioni avverse
10063005 Sepsis da Listeria
Descrizione delle reazioni e diagnosi: nel 09/02 comparsa di febbre, emesi, cefalea, ingravescente, sino al 13 febbraio con temperatura corporea di 39-40°C poco responsiva a paracetamolo

Gravità della reazione: GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO
OSPEDALIZZAZIONE
Esito: NON ANCORA GUARITO

SM/PA SOSPETTI

Specialità medicinale: LEMTRADA 12 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) 1,2 ML (10MG/ML) - 1 FLACONCINO - (SANOFI BELGIUM) - (ATC: L01XC04)

AGGIORNAMENTO POST-MARKETING DEL RCP: «La listeriosi/*Listeria meningitis* è stata segnalata in pazienti trattati con Alemtuzumab, generalmente entro un mese dall'infusione di Alemtuzumab. Per ridurre il rischio di infezione, i pazienti che ricevono Alemtuzumab devono evitare il consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati per almeno due settimane prima, durante e almeno un mese dopo l'infusione di Alemtuzumab.»

EMOFILIA ACQUISITA IN ALEMTUZUMAB

Visualizzazione Codice RNF 380016

Codice RNF: **380016**
Codice EV (WWID): **IT-MINISAL02-380016**
Tipo Segnalazione: **Spontanea**
Scheda inserita il: **20/10/2016**
Da: **ISTITUTO S. RAFFAELE - MILANO**
Scheda Aggiornata il: **26/10/2016**
Da: **ISTITUTO S. RAFFAELE - MILANO**

DATI DEL PAZIENTE

Iniziali: AP
Sesso: F
Data di nascita: 11/3/1981
Peso (kg): 49
Data Insorgenza Reazione: 20/08/2016
Stato di gravidanza:
Eta' Gestazionale al momento della reazione:
Origine Etnica: EUROPEAN
Età:
Fascia di età:
Altezza (cm): 160
Attribuzione d'ufficio:

Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti
Storia dei farmaci assunti

DATI DEL GENITORE

Sesso:
Età:
Storia Medica
Storia dei farmaci assunti

REAZIONE AVVERSA

Reazioni avverse:
1005374 - **Emofilia acquisita**
Descrizione della reazione: Deficit di fattore VIII e fattore IX risultante in stravasi emorragici multipli
Gravità della reazione: GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE
Esito: NON ANCORA GUARITO

SM/PA SOSPETTI

Specialità medicinale: LEMTRADA 12 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) 1,2 ML (10MG/ML) - 1 FLACONCINO - (SANOFI BELGIUM) - (ATC: L01XC04)

AGGIORNAMENTO POST-MARKETING DEL RCP:

«Gli eventi autoimmunitari segnalati nei pazienti trattati con Alemtuzumab includono neutropenia, anemia emolitica (compreso un caso fatale), emofilia acquisita, malattia anti-GBM e malattie della tiroide.»

PRATICA CLINICA:

Monitoraggio PT e PTT

RESEARCH ARTICLE

Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study

Xavier Moisset^{1☯*}, Maud Perié^{2☯}, Bruno Pereira³, Emilie Dumont², Christine Lebrun-Frenay⁴, François-Xavier Lesage⁵, Frederic Dutheil^{6,7}, Frederic Taithe², Pierre Clavelou¹

Results

Among the MS patients, 7.32% had ever presented with a cancer, whereas 12.63% of the controls had, leading to a bootstrap matched odds ratio (OR) of 0.63; 95% CI 0.57–0.70. Although only exploratory, the use of DMT (immunomodulators or immunosuppressants) did not appear to increase this risk ($p = 0.42$). The disease course also did not affect cancer prevalence.

Ragonese *et al. BMC Neurology* (2017) 17:155
DOI 10.1186/s12883-017-0932-0

BMC Neurology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study

Paolo Ragonese[✉], Paolo Aridon, Giulia Vazzoler, Maria Antonietta Mazzola, Vincenzina Lo Re, Marianna Lo Re, Sabrina Realmuto, Simona Alessi, Marco D'Amelio, Giovanni Savettieri and Giuseppe Salemi

Results: On an overall cohort of 531 MS patients (346 women and 185 men) exposed to IS, we estimated a crude incidence rate for cancer of 2.26% (2.02% in women, 2.7% in men). Cancer risk was higher compared to rates observed among an equal number of patients not exposed to IS, and to the risk in the general population in Sicily at similar age groups (adjusted HR: 11.05; CI 1.67–73.3; $p = 0.013$).

Conclusion: The present study showed a higher cancer risk in MS patients associated only to previous IS exposure. Studies on long-term outcomes are essential to evaluate the possibility that treatment options that need to be considered for a long time-period may modify risk for life threatening diseases.

Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs

Christine Lebrun¹  · Fanny Rocher²

6 Conclusions

A review of the literature indicated the need for careful screening of MS patients requiring therapy. No risk of cancer has been reported with immunomodulators. For immunosuppressors, adherence to risk management plans outlined by regulatory agencies is mandatory, with the aim being to either deplete the total lymphocyte population or to selectively act on an activated target of MS. Close follow-up is required not only for all DMTs, such as fingolimod, natalizumab, or alemtuzumab, but also the newest IS, such as dimethyl fumarate, teriflunomide, daclizumab

Rischio di carcinoma della mammella nella coorte svedese (dati 2011-2018) – IR (su 10.000 persone)

- Natalizumab = 2,19
- Fingolimod = 2,92
- Rituximab = 2,32
- Popolazione generale = **12,07**

(Alping P.)



NECESSITA' DI UN ATTENTO MONITORAGGIO

PROSPETTIVE

Ufficializzazione e finanziamento
del Progetto (AIFA)

Coinvolgimento di altre Regioni

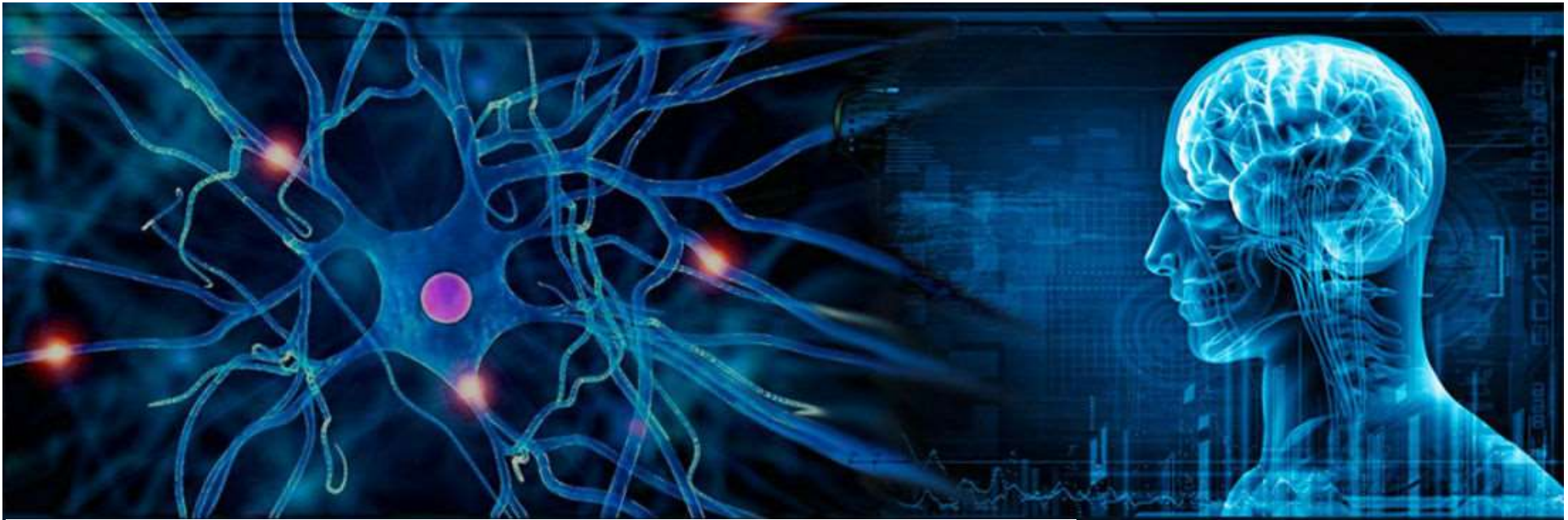
Continuo incremento di:

- Quantità e qualità delle segnalazioni di ADR
- Alto livello di vigilanza, con contributo nella pratica clinica
- Sinergica collaborazione tra i centri Sclerosi Multipla della Rete Lombarda



Studi prospettici, segnali emergenti,
ottimizzazione della cura per
massimizzare i benefici e minimizzare i rischi





**Grazie per
l'attenzione**