

# PUBBLICAZIONE DI SEGNALI DI RISCHIO: CONTENUTO E STRATEGIE DI COMUNICAZIONE

## Publication of signals of risk: contents and communication strategies

Marco Tuccori<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana;

<sup>2</sup>Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana

### Keywords

Signal  
Pharmacovigilance  
Drug-related risk  
Adverse drug events  
Risk communication

### Abstract

Communication is an important step in risk minimization processes, especially when it deals with drug-related risk. The perception that something is being without control or that is uncertain is a critical issue in the risk communication and it may contribute to the rise of the fear about something we do not have full understood. Guidelines for an effective risk communication have been issues. Less is known about when and how communicating a “signal”. In this article, we provide an Italian example of critical communication of a signal and we attempt an analysis of what are the key elements to consider when a signal must be communicated and which information should be included in the message.

## Introduzione

*Secondo il CIOMS Working Group VIII, un segnale può essere definito come “un’informazione che origina da una o più fonti (compresi osservazioni ed esperimenti) 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”.*

L’analisi del segnale è una pratica compresa nelle attività di Farmacovigilanza che spesso viene effettuata su database di segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaco, finalizzata all’individuazione precoce di rischi correlati all’uso dei farmaci. Inizialmente questa pratica consisteva nella valutazione delle segnalazioni caso per caso, assegnando una priorità ai cluster di coppie farmaco-reazione (ad esempio almeno tre segnalazioni di un problema medico specifico per il quale si sospetta che un farmaco possa essere la causa) che fossero clinicamente rilevanti per la loro gravità o perché poco note o sconosciute [1]. Ogni cluster di segnalazioni veniva valutato da esperti che assegnavano una probabilità al ruolo causale del farmaco per gli eventi segnalati, spesso sulla base di criteri più o meno codificati [2].

In seguito, è stato introdotto un approccio in grado di prioritizzare più efficacemente questo processo, individuando dei cluster di segnalazione che avevano una frequenza significativamente superiore da un punto di vista statistico rispetto ad uno standard, che di solito è il numero di segnalazioni di quell’evento per tutti i farmaci all’interno della banca dati [3-7]. Questo approccio è chiamato studio di disproporzione ed è fortemente influenzato dai parametri di definizione del segnale (ad esempio il numero minimo di report che identificano il segnale) e dalla natura del database che genera il segnale stesso (ad esempio il database di un intero sistema sanitario nazionale rispetto a quello di una azienda farmaceutica). In altre parole, questo numero inatteso di segnalazioni non indica necessariamente una reale associazione causale tra un farmaco e un evento avverso, ma semplicemente riflette una anomalia nella segnalazione spontanea di quell’evento per quel farmaco che può essere spiegata in molti modi alternativi alla effettiva associazione [8, 9]. Ad esempio, per effetto del cosiddetto bias di notorietà, quando una sospetta associazione tra farmaco e reazione avversa viene portata al centro del dibattito mediatico, l’attenzione dei segnalatori si concentra su di essa, determinando un picco di segnalazione che può generare una “disproporzione” nella banca dati [10].

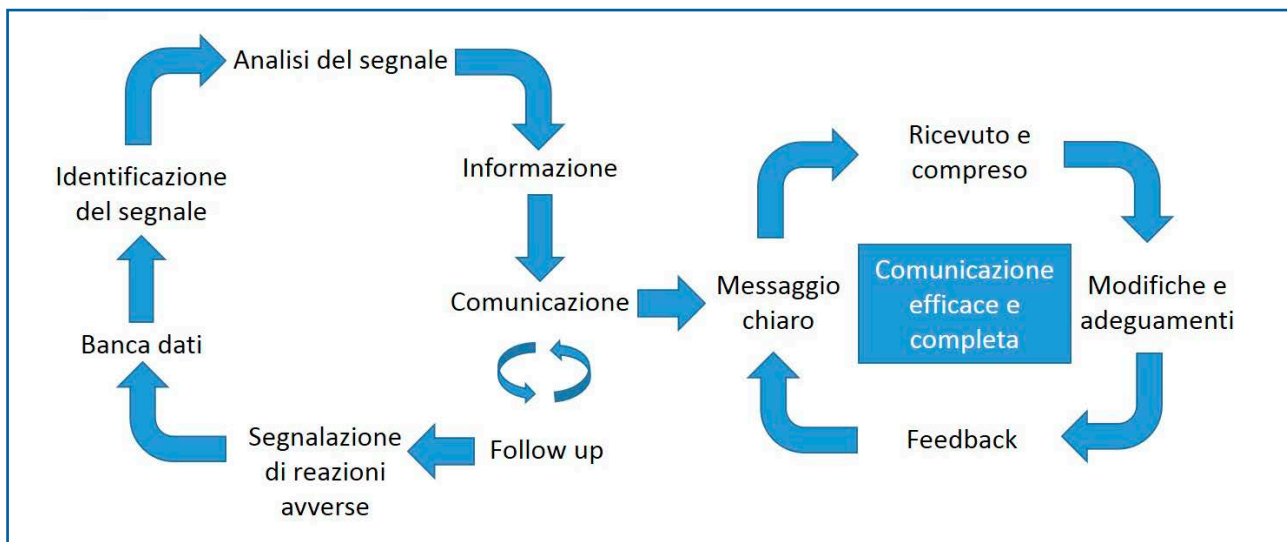
---

Corrispondenza: Marco Tuccori, Scuola Medica - SD Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci.  
Via Roma 55, 56126 Pisa. E-mail: m.tuccori@ao-pisa.toscana.it

Una volta generati in questo modo, i segnali (intesi come una semplice disproporzione nella banca dati) devono solitamente essere confermati attraverso due passaggi chiave: il primo concerne la verifica della plausibilità clinica e biologica della associazione tra farmaco ed evento avverso, il secondo consiste nella verifica farmacoepidemiologica che si effettua di norma (ma non sempre è possibile) tramite robusti studi osservazionali [2-8].

La definizione di segnale è successivamente evoluta con l'evolvere della Farmacovigilanza stessa e, in accordo con quanto stabilito dal *CIOMS Working Group VIII*, un segnale può essere definito come “un'informazione che origina da una o più fonti (compresi osservazioni ed esperimenti) 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” [11].

Di norma quindi il processo di analisi del segnale, da qualsiasi fonte provenga, produce una informazione che deve essere gestita dall'autorità regolatoria per prendere decisioni in merito a possibili azioni volte alla minimizzazione del rischio (**Figura 1**).



**Figura 1** L'informazione che deriva dal segnale e la sua comunicazione. *Modificato da Edwards, 2012 [12]*

La gestione dell'informazione comprende anche la sua comunicazione, un processo estremamente delicato in relazione a quelle che possono essere le sue conseguenze sulla popolazione [12]. In particolare ci possono essere ripercussioni rilevanti sul piano sanitario soprattutto per i trattamenti il cui esito dipende molto dalla *compliance* del paziente, come accade ad esempio per i vaccini [13].

Sebbene la comunicazione di un segnale di rischio sia disciplinata dalle regole generali della comunicazione del rischio, gli elementi di incertezza che possono caratterizzare il segnale meritano una riflessione. In questo articolo viene approfondito il tema della comunicazione del segnale di rischio attraverso un esempio reale e con particolare enfasi a quelli che sono gli elementi chiave da considerare e i contenuti.

### Esempio di comunicazione critica del segnale: il “caso Fluad”

Un esempio di come la comunicazione di un segnale possa avere ripercussioni sull'opinione pubblica tali da minare la credibilità di un intero sistema sanitario è quella del cosiddetto “caso Fluad” che si è verificato proprio in Italia [14]. Fluad è un vaccino antiinfluenzale trivalente adiuvato con MF59C.1 approvato in Europa nel 1997. Durante la campagna vaccinale 2014-2015 vennero distribuite circa 4 milioni di dosi di questo vaccino in Italia. Il 27 novembre 2014 l'Agenzia Italiana del Farmaco comunicò il ritiro di due lotti di questo vaccino come misura precauzionale in ragione di 3 decessi avvenuti nelle 48 ore successive alla vaccinazione (testo del comunicato riportato nel **Box 1**) [15].

*In Italia, la vicenda FLUAD dimostra come una comunicazione di sicurezza possa essere amplificata dai media, con conseguenze critiche sulla percezione del rischio nella popolazione, tali da condizionarne in modo rilevante le scelte. È pertanto cruciale che i messaggi chiave siano veicolati attraverso appropriati canali di comunicazione, ritagliati su misura in base al target audience e trasmessi in maniera chiara e puntuale.*

**Box 1: Comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 27/11/2014.**

**AIFA dispone il divieto di utilizzo per due lotti del vaccino antinfluenzale FLUAD**

A seguito delle segnalazioni di quattro eventi avversi gravi o fatali, verificatisi in concomitanza temporale con la somministrazione di dosi provenienti dai due lotti 142701 e 143301 del vaccino antinfluenzale FLUAD della Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., in attesa di disporre degli elementi necessari, tra i quali l'esito degli accertamenti sui campioni già prelevati, per valutare un eventuale nesso di causalità con la somministrazione delle dosi dei due lotti del vaccino, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto, a titolo esclusivamente cautelativo, il divieto di utilizzo di tali lotti.

L'AIFA invita i pazienti che abbiano in casa confezioni del vaccino FLUAD a verificare sulla confezione il numero di lotto e, se corrispondente a uno di quelli per i quali è stato disposto il divieto di utilizzo, a contattare il proprio medico per la valutazione di un'alternativa vaccinale.

L'AIFA specifica inoltre che i tre eventi ad esito fatale hanno avuto esordio entro le 48 ore dalla somministrazione delle dosi dei due lotti del vaccino

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-fluad> (ultimo accesso 22/03/2018)

Sebbene la crisi che scaturì da questa comunicazione abbia avuto una durata relativamente breve (già il 3 dicembre il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC - dell'Agenzia Europea dei Medicinali concludeva che non c'era evidenza alcuna che il Fluvad avesse causato i decessi segnalati), l'informazione distorta dai media ebbe un impatto negativo sulle somministrazioni del vaccino, con conseguente riduzione delle coperture vaccinali per la stagione influenzale da parte di tutte le regioni italiane [16].

L'analisi di questa vicenda e dei suoi aspetti critici è stata discussa accuratamente da Levi et al. [14]. Tutti i decessi si erano verificati tra il 12 e il 18 novembre. Il primo caso fatale si era verificato in Sicilia dove un uomo di 68 anni, un'ora dopo essere stato vaccinato dal suo medico di famiglia, aveva sviluppato dolore toracico e rapida perdita di coscienza. Il decesso era avvenuto poco dopo, nonostante i tentativi di rianimazione. Gli altri due decessi, di un 87enne in Sicilia e di una 79enne in Molise, si erano verificati 48 ore dopo la vaccinazione ed entrambi a causa di un'inflammatione acuta del sistema nervoso centrale. Due dei tre pazienti deceduti avevano co-morbilità importanti. Nei giorni successivi al ritiro dei due lotti si registrò un picco di segnalazioni di decesso, fino a 13 casi distribuiti in 8 regioni. Il primo dicembre i test preliminari dell'Istituto Superiore di Sanità riferirono che non erano presenti contaminazioni e che il prodotto era conforme agli standard di qualità. Il 4 dicembre il PRAC esclude un ruolo causale del vaccino nei decessi. Il 23 dicembre l'Istituto Superiore di Sanità confermò la sicurezza dei lotti ritirati ed il loro ritorno sul mercato [14].

Secondo le linee guide di farmacovigilanza un singolo caso di evento avverso grave può essere sufficiente a predisporre una misura regolatoria importante come quella di ritirare un lotto di farmaco o vaccino. Tuttavia la plausibilità biologica, la presenza di patologie concomitanti, di fattori di rischio e di evidenze originate da precedenti esperienze di allerta devono essere attentamente ponderate prima di prendere una decisione [14]. Inoltre, questi stessi fattori diventano elementi obiettivi d'informazione nel momento in cui questa decisione deve essere comunicata. Infatti, per quanto si faccia attenzione a sottolineare l'incerta relazione causale, come nel caso "FLUAD", la mancanza di un rationale biologico e/o di una descrizione clinica dei casi (comprese le cause di decesso) e/o di un dato epidemiologico che confermi la frequenza inattesa dell'evento, possono alimentare la paura nella popolazione. Ad esempio, il numero di decessi segnalati era comunque conforme a quelli che si verificano ogni giorno per puro caso (cioè senza alcun nesso di causalità con la vaccinazione) nella finestra temporale delle 48 ore successive alla somministrazione del vaccino in Italia durante la campagna vaccinale antinfluenzale, stimato a 15-20 individui nella fascia di età superiore a 65 anni [17].

La copertura mediatica intensa ha amplificato il panico non solo nei cittadini ma anche negli operatori sanitari [17, 18]. Questi ultimi, in assenza di una comunicazione che chiarisse le caratteristiche cliniche dei decessi che avevano determinato il ritiro dei lotti e per difendersi da eventuali responsabilità, hanno iniziato a segnalare decessi verificatisi anche diverso tempo dopo l'immunizzazione, anche quando il nesso di causalità era decisamente sfavorevole ad una responsabilità del vaccino e più spesso attribuibile alle condizioni precarie dei pazienti. Gli effetti diretti di questa comunicazione sulla campagna vaccinale sono stati rilevanti (copertura vaccinale crollata del 12,3% nei soggetti di età >65 anni rispetto alla stagione precedente). Come conseguenza, la stagione 2014/2015 ha registrato 485 ricoveri per influenza grave e 160 decessi correlati all'influenza; un quadro peggiore si era registrato solo nella stagione della pandemia 2009-2010 (592 casi gravi e 204 decessi). Anche se questa situazione era parzialmente attribuibile al ceppo A(H3N2) selezionato per il vaccino, che si è rivelato poi diverso da quello circolato nell'emisfero boreale in quella stagione, è molto probabile che una responsabilità non trascurabile possa essere attribuita alla brusca riduzione della copertura vaccinale [14].

La vicenda FLUAD dimostra come una comunicazione di sicurezza possa essere amplificata dai media con conseguenze critiche sulla percezione del rischio nella popolazione, tali da condizionarne in modo rilevante le scelte. È pertanto cruciale che i messaggi chiave siano veicolati attraverso appropriati canali di comunicazione, ritagliati su misura in base al *target audience* e trasmessi in maniera chiara e puntuale.

## Comunicare i segnali di rischio

*La comunicazione del rischio, per essere efficace e completa, deve essere formulata in maniera chiara, ricevuta e compresa dai destinatari e produrre un cambiamento immediato nel loro comportamento.*

La comunicazione del rischio, per essere efficace e completa, deve essere formulata in maniera chiara, ricevuta e compresa dai destinatari e produrre un cambiamento immediato nel loro comportamento, quest'ultimo verificabile attraverso un *feedback* o attraverso degli indicatori [12]. Come abbiamo visto nell'esempio precedente, il comportamento della popolazione in relazione alla comunicazione è fortemente condizionato, anche in senso negativo, dal contenuto e dalla forma della comunicazione stessa [18]. Questo vale anche per il segnale di rischio, con i dovuti accorgimenti.

Nel processo di comunicazione del segnale è importante identificare alcuni elementi chiave che devono essere analizzati separatamente e accuratamente. Questi elementi comprendono:

- priorità (è necessario comunicare il segnale?)
- obiettivo (perché devo comunicare il segnale?)
- destinatari (a chi devo comunicare il segnale?)
- contenuto (come devo comunicare il segnale?)

### Priorità

La decisione o meno se comunicare un segnale dipende prima di tutto dalle evidenze disponibili a sostegno di una relazione causale tra farmaco e reazione. Una semplice disproporzione normalmente non è sufficiente a sostenere la comunicazione di un segnale. Devono essere considerati altri fattori, quali intensità, gravità e reversibilità della sospetta reazione avversa, vulnerabilità dei pazienti potenzialmente coinvolti, possibili conseguenze dell'interruzione del trattamento, intensità attesa dell'intervento regolatorio adottato (aggiornamento delle reazioni avverse, delle precauzioni o delle controindicazioni negli stampati, altre misure di minimizzazione del rischio, sospensione, revoca). In alcune circostanze, come nel caso dei vaccini, la decisione di comunicare un segnale che può causare l'attenzione dei media e o la preoccupazione nella popolazione deve essere ponderata con cautela [19].

### Obiettivi

La comunicazione del rischio ha come obiettivo primario quello di trasmettere una conoscenza che consenta di evitare un pericolo. Questo obiettivo è condivisibile anche per il segnale di rischio. Le caratteristiche di incertezza che un segnale può avere spesso non consentono di fornire indicazioni precise su come evitare un pericolo. Ecco che gli obiettivi della comunicazione del segnale possono diventare anche esplorativi,

mirati a fare chiarezza sugli elementi di incertezza e a ottenere informazioni che consentano di confermare il rischio e di caratterizzarlo, in modo da identificare strategie di prevenzione opportune [20, 21].

### Target audience e media

I destinatari della comunicazione del segnale di rischio possono essere molteplici in relazione agli obiettivi della comunicazione stessa.

In primo luogo, l'operatore sanitario: in questo caso l'informazione deve metterlo in condizione di riconoscere l'evento come potenzialmente correlato al farmaco, offrendo la possibilità di questa eventualità alle opzioni della diagnosi differenziale per il medico. In secondo luogo, il paziente: l'obiettivo dovrebbe essere quello di allertarlo in modo che possa riconoscere i sintomi per riportarli al medico in modo dettagliato, condizionando il meno possibile la *compliance*. Per operatori sanitari e pazienti, i mezzi di comunicazione più efficaci sono siti web, bollettini e newsletter. Sfortunatamente, esistono molteplici fonti di informazione di questo tipo, e alcune producono informazioni con scopi diversi (ad esempio politici o religiosi) da quelli che la pubblicazione di un segnale di rischio dovrebbe avere, condizionando la percezione del rischio. Per questo è sempre opportuno istruire operatori sanitari e pazienti a informarsi utilizzando fonti affidabili, quali ad esempio i siti web delle agenzie regolatorie.

Il terzo destinatario sono i ricercatori che dovranno confermare il segnale sia cercando evidenze che ne sostengano la plausibilità biologica, sia verificando il rischio in maniera rigorosa dal punto di vista farmacoepidemiologico. In questo caso il mezzo di comunicazione più appropriato sono le riviste medico-scientifiche [20, 21].

### Contenuti

Il contenuto della comunicazione del segnale dovrebbe mettere in luce gli elementi di incertezza e avere elementi informativi che permettano di raggiungere gli obiettivi prefissati e il *target audience* in base agli obiettivi. Per facilitare il riconoscimento dell'evento da parte dell'operatore sanitario è importante comunicare le caratteristiche cliniche dei casi che hanno originato il segnale, ad esempio il tipo di paziente (età, sesso, co-morbilità) e le caratteristiche della sospetta reazione avversa (eventuali osservazioni che suggeriscano una relazione dose-risposta, sintomi di esordio, intervallo di tempo stimato per l'insorgenza dell'evento). Alcune di queste informazioni sono utili anche per il paziente, ma devono essere fornite in modo da alterare il meno possibile la sua *compliance* al trattamento e il rapporto di fiducia con il medico. Oltre a queste, ci sono informazioni che spesso non sono disponibili quali quelle epidemiologiche (frequenza stimata dell'evento nella popolazione trattata rispetto alla popolazione generale) e quelle sulla plausibilità biologica che potrebbero essere utili ai ricercatori, insieme a quelle cliniche, per disegnare gli studi sperimentali e osservazionali di conferma.

Infine il testo dovrebbe contenere delle raccomandazioni che siano utili a guidare il comportamento di operatori sanitari e pazienti. In linea di principio, sulla base di un segnale non confermato, non si possono fare raccomandazioni circa interventi che possano alterare il profilo rischio-beneficio conosciuto di un farmaco. Questo significa ad esempio che non si può raccomandare a priori di modulare la posologia approvata. Si può, tuttavia, chiedere di approfondire le informazioni in caso di sintomi che possono essere indicativi dell'insorgenza dell'evento oggetto del segnale, ad esempio con degli esami diagnostici specifici, o nel caso si riscontri un problema, di valutare la possibilità di un ruolo causale del farmaco e le conseguenze della sospensione del trattamento. In caso di eventi conclamati, è sempre utile raccomandare di effettuare una segnalazione il più completa possibile all'autorità regolatoria [20, 21].

### Conclusioni

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

## Bibliografia

- [1] Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* (London, England) 1990; 336(8708): 156-8.
- [2] Egberts TC. Signal detection: historical background. *Drug safety* 2007; 30(7): 607-9.
- [3] Gipson G. A shrinkage-based comparative assessment of observed-to-expected disproportionality measures. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21(6): 589-96.
- [4] Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European journal of clinical pharmacology* 1998; 54(4): 315-21.
- [5] Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001; 10(6): 483-6.
- [6] van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2002; 11(1): 3-10.
- [7] Hochberg AM, Hauben M, Pearson RK, et al. An evaluation of three signal-detection algorithms using a highly inclusive reference event database. *Drug safety* 2009; 32(6): 509-25.
- [8] Hauben M, Reich L. Communication of findings in pharmacovigilance: use of the term "signal" and the need for precision in its use. *European journal of clinical pharmacology* 2005; 61(5-6): 479-80.
- [9] Candore G, Juhlín K, Manlík K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug safety* 2015; 38(6): 577-87.
- [10] de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, et al. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23(9): 989-92.
- [11] Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. CIOMS, Geneva 2012.
- [12] Edwards IR. Pharmacovigilance. *British journal of clinical pharmacology* 2012; 73(6): 979-82.
- [13] Hooker C, Capon A, Leask J. Communicating about risk: strategies for situations where public concern is high but the risk is low. *Public health research & practice* 2017; 27(1).
- [14] Levi M, Sinisgalli E, Lorini C, et al. The "Fluad Case" in Italy: Could it have been dealt differently? *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017; 13(2): 379-84.
- [15] Italian Medicines Agency Comunicato stampa 401. AIFA dispone il divieto di utilizzo per due lotti del vaccino antinfluenzale FLUAD. Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-fluad>. 2014.
- [16] Italian Ministry of Health, Istituto Superiore di Sanità Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani (età >=65 anni) (per 100 abitanti) Stagioni 2000-2001/2015-2016. Available from: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_19\\_allegati\\_itemAllegati\\_0\\_fileAllegati\\_itemFile\\_3\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_itemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf). 2016.
- [17] Signorelli C, Odone A, Conversano M, et al. Deaths after Fluad flu vaccine and the epidemic of panic in Italy. *BMJ* (Clinical research ed) 2015; 350: h116.
- [18] Odone A, Chiesa V, Ciorba V, et al. Influenza and immunization: a quantitative study of media coverage in the season of the <<Fluad case>>. *Epidemiologia e prevenzione* 2015; 39 (4 Suppl 1):1 39-45.
- [19] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX (Rev 1) EMA/827661/2011 - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/10/WC500236408.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf).
- [20] Food and Drug Administration - Communicating Risks and Benefits: An Evidence-Based User's Guide <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM268069.pdf>. 2016.
- [21] SCOPE - WP6 Risk Communications Good Practice Guide - Web-based safety information - <http://www.scopejointaction.eu/downloads/scope-wp6-risk-communications/>. 2016.