

ANALISI delle SEGNALAZIONI di REAZIONI AVVERSE da FARMACI e VACCINI nella REGIONE MARCHE



ANNO 2021

Posizione di Funzione Assistenza Farmaceutica

*Luigi Patregnaní
Antea María Pía Mangano
Valentína Montesí
Margherita Lallí
Elisa Antonícellí
Francesco Balducci*



P.F. Assistenza Farmaceutica

AGENZIA REGIONALE SANITARIA



Regione Marche

CRFV Marche via G. da Fabriano 3 Ancona

Tel 0718064062

crfvmarche@regione.marche.it

Sommario

Introduzione	2
IL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA	2
IL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE	3
I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE	5
Analisi regionale delle segnalazioni, anno 2021	7
ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA	7
LA REGIONE MARCHE NEL CONTESTO NAZIONALE	8
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA	9
ANALISI PER SESSO ED ETÀ	11
ANALISI PER FONTE	12
ANALISI PER GRAVITÀ	13
REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE	14
ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE	15
Causality assessment	17
CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI	17
CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI	18
Conclusioni	19

Introduzione

IL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Esse infatti sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. Il sistema europeo di farmacovigilanza 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.

In base a tale normativa si definisce la reazione avversa ad un farmaco (**adverse drug reaction, ADR**) come *“Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”*. Di fatto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, sono da considerarsi oggetto di segnalazione anche l'**overdose** (la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto); l'**uso off label** (impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione); il **misuso** (il medicinale è usato intenzionalmente e in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione); l'**abuso** (intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici); l'**esposizione occupazionale** (esposizione a un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale).

Grazie al recepimento e all'attuazione delle normative europee, dal 2012 l'Italia ha raggiunto e superato di gran lunga il numero di 300 segnalazioni per milione di abitanti, valore definito dal WHO come il “gold standard” per un sistema di farmacovigilanza efficiente.

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR). La RNF a partire dal Novembre 2017 è direttamente connessa a **Eudravigilance (EV)**, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Il Decreto 30 aprile 2015 del Ministero della Salute (DM), che ha dato attuazione alla Direttiva 2010/84/UE, ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini e ha definito i limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA. In particolare:

- Le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza;
- Le sospette reazioni avverse da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini) vanno segnalate entro 36 ore da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza.

È possibile effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa secondo una delle seguenti modalità: compilando la **scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa** e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza o direttamente online sul sito **Vigifarmaco** seguendo la procedura guidata. Sarà cura del Responsabile di farmacovigilanza procedere alla validazione delle segnalazioni nella RNF entro 7 giorni dalla data di inserimento.

Il D.L.gs n. 219/2006 all'art. 129 prevede che le Regioni collaborino con AIFA svolgendo le seguenti attività in materia di farmacovigilanza: attuazione di iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari; trasmissione di elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati pervenuti dalle aziende farmaceutiche in merito alla sicurezza dei medicinali; diffusione delle informazioni al personale sanitario e formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza; monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale.

La Procedura Operativa AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza/Organismi/Strutture regionali stabilmente definiti (aggiornamento Ottobre 2018) definisce i requisiti base del personale e delle strutture del CRFV, nonché le attività che competono alle suddette strutture:

1. Rapporti con i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e altri operatori sanitari;
2. Formazione e sensibilizzazione del RLFV e altri operatori sanitari;
3. Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza;
4. Attività di supporto ai RLFV nella raccolta e inserimento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa nella RNF;
5. Controllo di codifica e qualità dei dati relativi alle segnalazioni della propria regione inserite in RNF;
6. Valutazione periodica delle segnalazioni regionali, del nesso di causalità (*causality assessment*) e della notorietà delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini;
7. Verifica e coordinamento delle attività di follow-up;
8. Supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore di reazione avversa;
9. Definizione di progetti di farmacovigilanza attiva regionali e multiregionali;
10. Analisi dei potenziali segnali derivanti dalle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini in collaborazione con AIFA;
11. Elaborazione di specifici report sull'attività di farmacovigilanza a livello regionale con analisi dei dati presenti nella RNF (analisi per struttura, per fonte, per principi attivi, per sesso ed età, gravità, ecc.) e confronto rispetto a periodi precedenti;
12. Attività in tema di farmaco-utilizzazione, farmaco-economia e uso sicuro dei farmaci, con particolare attenzione ai farmaci nuovi ed innovativi.

La Regione Marche, con DGR n. 1153/2011 e DGR n. 1365/2011, poi integrate dalla DGR n. 1318/2014 ha istituito il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), successivamente rimodulato con il Decreto del Dirigente della P.F. Assistenza Farmaceutica n. 23 del 03/12/2020, in qualità di organizzazione interna all'Agenzia Regionale Sanitaria accreditata presso AIFA e coordinata dal Dirigente della P.F. Assistenza Farmaceutica, con ruolo attivo nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che fa capo ad AIFA e nodo di collegamento fra le strutture centrali e locali. In attesa della definizione con apposito decreto dell'assetto istituzionale e organizzativo del CRFV Marche, si dettaglia di seguito il personale attualmente impegnato nelle attività regionali di Farmacovigilanza:

- Dott. **Luigi Patregnani**, Dirigente P.F. Assistenza Farmaceutica, come Responsabile Regionale di Farmacovigilanza;
luigi.patregnani@regione.marche.it - 071.8064082
- Dott.ssa **Antea Maria Pia Mangano**, Farmacista, Responsabile scientifico e referente del CRFV, componente esterno;
anteamp.mangano@regione.marche.it
- Dott.ssa **Valentina Montesi**, Farmacista;
valentina.montesi@regione.marche.it – 071.8064075
- Dott.ssa **Maria Cioce**, coadiutore amministrativo;
maria.cioce@regione.marche.it - 071.8064141
- Dott.ssa **Margherita Lalli**, Farmacista esperto in vaccino-vigilanza, componente esterno;
margherita.lalli@sanita.marche.it - 0733.823448
- Dott.ssa **Elisa Antonicelli**, Farmacista (fino al 30/04/2021);
elisa.antoncelli@regione.marche.it
- Dott. **Francesco Balducci**, analisi dati e statistica;
francesco.balducci@regione.marche.it

Secondo il comma 1 dell'articolo 22 del Decreto Ministeriale 30 aprile 2015, *“Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati le altre analoghe strutture sanitarie – nominano una persona con adeguata esperienza negli aspetti di farmacovigilanza, responsabile di farmacovigilanza. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni [...]”*.

I Responsabili di Farmacovigilanza, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, operano su tutto il territorio regionale per assicurare il continuo monitoraggio delle segnalazioni delle reazioni avverse ai farmaci garantendo la sicurezza dei medicinali in commercio.

Il RLFV deve aver acquisito le conoscenze teoriche e pratiche per lo svolgimento delle attività di FV e rispettare gli obblighi previsti dalla Procedura Operativa AIFA per i Responsabili Locali Di Farmacovigilanza (aggiornamento dicembre 2021):

1. Inserimento e gestione delle schede di sospetta reazione avversa a medicinali;
2. Aggiornamento schede in RNF (follow-up);
3. Feedback segnalatori;
4. Risposte alle richieste da parte delle aziende farmaceutiche;
5. Diffusione delle informazioni agli operatori sanitari;
6. Contact point per AIFA su questioni di farmacovigilanza.

I riferimenti dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza della Regione Marche, alla data di stesura del presente report, sono i seguenti:

- AREA VASTA 1

Tempesta Eugenio Maria Francesco

eugenio.tempesta@sanita.marche.it

farmacovigilanzaAV1@sanita.marche.it

0721-424201 0721-424202/06

- AREA VASTA 2

Mancini Romina

romina.mancini@sanita.marche.it

farmacovigilanzaav2@sanita.marche.it

071-79093603 071-63580

- AREA VASTA 3

Gaia Emanuela Gioia Lobbia

gaia.gioialobbia@sanita.marche.it

farmacovigilanzaav3@sanita.marche.it

0733-2573782

- AREA VASTA 4

Ciuccarelli Fulvia

fulvia.ciuccarelli@sanita.marche.it

farmacovigilanza.av4@sanita.marche.it

0734-6252835/284 0734-6252838/2961

- AREA VASTA 5

Feliciani Denise

denise.feliciani@sanita.marche.it

farmacovigilanza.AV5@sanita.marche.it

0736-358859 0736-358294

- A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD

Tommasini Ilaria

Ilaria.tommasini@ospedalimarchenord.it

farmacovigilanza@ospedalimarchenord.it

072-1365226 0721-362225

- A.O.U. OSPEDALI RIUNITI ANCONA

Pompilio Adriana

adriana.pompilio@ospedaliriuniti.marche.it

071-5964583/2976 071-5964938

- INRCA ANCONA

Napoletano Marianna

m.napoletano@inrca.it

071-8003150 071-8003313

Analisi regionale delle segnalazioni, anno 2021

Il presente rapporto è stato condotto attraverso l'analisi dei dati contenuti all'interno del data warehouse Vigisegn, per data di inserimento nel database nazionale, nel periodo dal 01.01.2021 al 31.12.2021.

Nella Regione Marche, durante l'anno 2021, sono state inserite in RNF n. 2176 schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini, registrando un netto incremento rispetto all'anno precedente (+1755 segnalazioni, oltre 5 volte rispetto al valore del 2020) e raggiungendo il più alto numero di schede inserite dal 2009.

Il tasso di segnalazione regionale (ADR), riferito a 100 mila abitanti, è pari a 145 nel 2021, un valore nettamente superiore al gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 segnalazioni di ADR/100.000 abitanti).

DATI DI SINTESI

Popolazione: 1.498.236*

N. schede pervenute**: **2176**

Tassi di segnalazione: **145 ADR/100.000 abitanti**

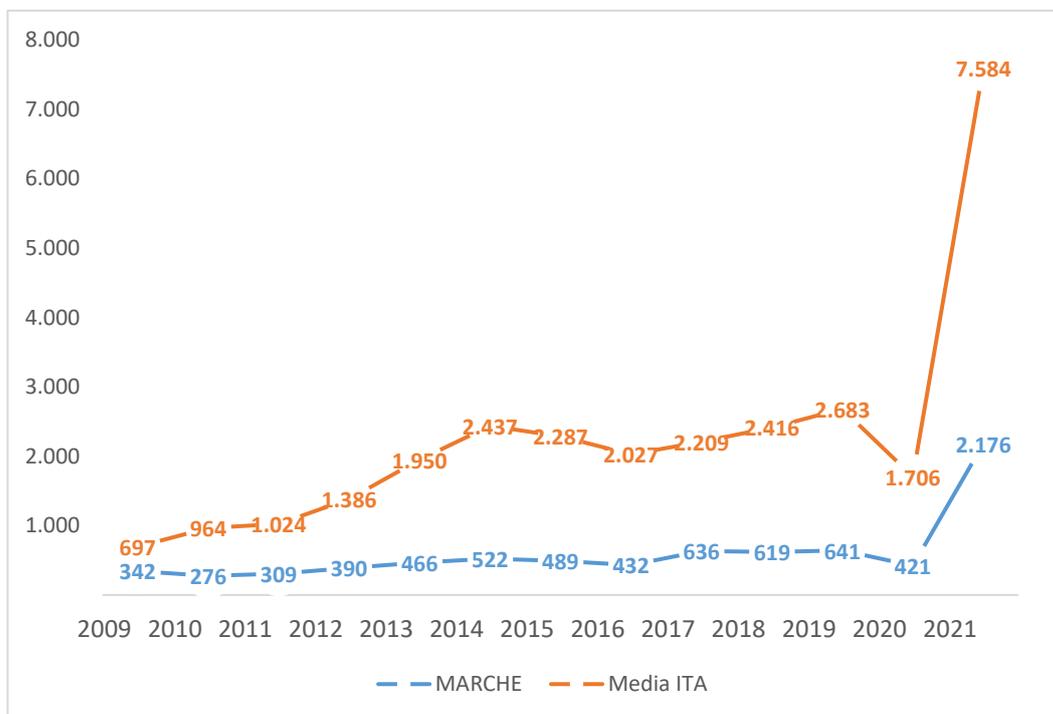
Schede con reazioni gravi: **621 (29%)**

* Dati Istat al 01.01.2021

**Escluso i casi di letteratura

ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

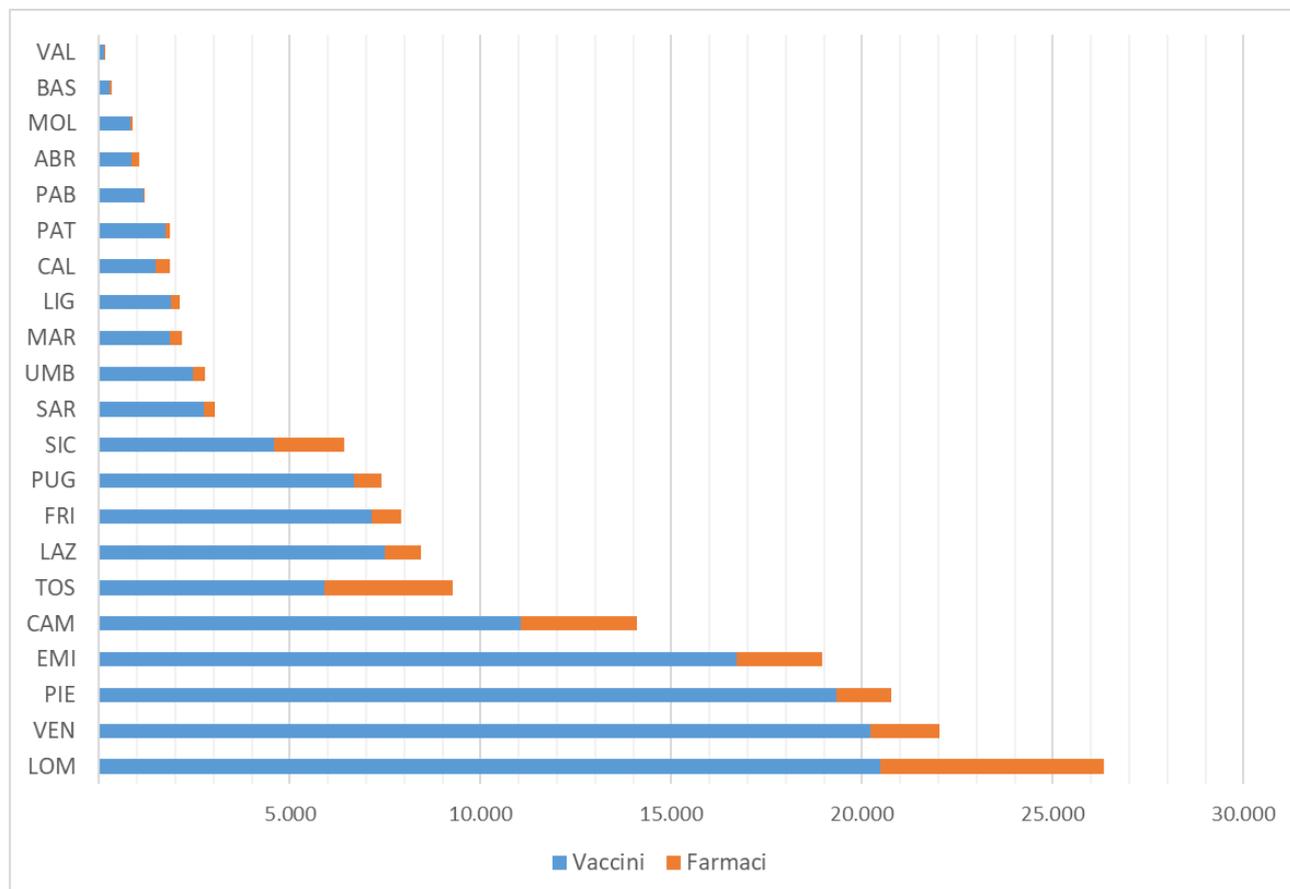
Figura 1 - Andamento temporale delle segnalazioni (2009-2021)



LA REGIONE MARCHE NEL CONTESTO NAZIONALE

La maggior numerosità delle segnalazioni è sicuramente imputabile alla campagna vaccinale COVID-19 per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2. La quota di segnalazioni riferite a vaccini nel 2021 è infatti preponderante sia nella Regione Marche (86%) che nel resto delle regioni italiane (Figura 2).

Figura 2 – Segnalazioni riferite a farmaci e vaccini (anno 2021)



Nelle Marche, in termini percentuali, la variazione del numero di segnalazioni pervenute nel 2021 rispetto al 2020 è risultata maggiore rispetto alla media nazionale (+417% Marche vs +346% Italia). Nel decennio 2011-2021, l'incremento regionale è assimilabile a quello nazionale (+604%).

In valore assoluto, il numero totale di segnalazioni è più alto nelle regioni maggiormente popolate, come Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna. In termini di tasso rapportato agli abitanti, tuttavia, la graduatoria cambia e si evidenziano le regioni in cui il tasso è relativamente alto, come Friuli-Venezia Giulia o Provincia autonoma di Trento. Il tasso delle Marche, seppur elevato, è inferiore rispetto alla media nazionale (268).

Tabella 1 – Numero segnalazioni e tasso per 100 mila abitanti nelle regioni Italiane. Valori assoluti e variazione %

Regione	Num. segnalazioni		Tasso di segnalazione (per 100 mila ab.)		Var.% 2011-2021	Var.% 2020-2021
	2020	2021	2020	2021		
Friuli-Venezia Giulia	1228	7921	102.2	659.3	3921%	545%
Piemonte	1138	20771	26.6	485.9	2919%	1725%
Veneto	3621	22023	74.4	452.2	1625%	508%
Emilia-Romagna	2849	18963	64.2	427.2	1453%	566%
Provincia Autonoma Trento	155	1866	28.6	344.2	1233%	1104%
Umbria	403	2714	46.6	313.6	2089%	573%
Molise	122	878	41.5	298.3	677%	620%
Lombardia	8748	26348	87.6	264.0	187%	201%
Toscana	5044	9266	136.6	250.9	197%	84%
Campania	4072	14096	72.4	250.6	837%	246%
Provincia Autonoma Bolzano	89	1208	16.6	225.8	1185%	1257%
Sardegna	281	3021	17.7	190.0	1667%	975%
Puglia	2505	7399	63.7	188.1	1911%	195%
Lazio	1252	8410	21.8	146.8	453%	572%
Marche	421	2176	28.1	145.2	604%	417%
Liguria	241	2110	15.9	139.0	900%	776%
Sicilia	2537	6405	52.5	132.5	824%	152%
Valle d'Aosta	27	155	21.8	124.9	1450%	474%
Calabria	611	1814	32.8	97.5	1196%	197%
Abruzzo	189	1038	14.8	81.0	549%	449%
Basilicata	138	343	25.3	62.9	51%	149%
Totale ITA	35,671	158,925	60.2	268.3	641%	346%

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA

A livello territoriale, all'interno della Regione Marche, il numero di segnalazioni è risultato più elevato nell'Area Vasta 2, sede del capoluogo Ancona. È invece inferiore nelle aree vaste meridionali delle Marche. Questa evidenza si conferma osservando il tasso di segnalazione, rapportato al numero di abitanti nelle aree vaste. Più modesto è stato l'incremento registrato a livello di aziende ospedaliere, confermando il peso raggiunto dalla segnalazione spontanea da cittadino.

Tabella 2 - Distribuzione delle segnalazioni per Area Vasta e per Azienda Ospedaliera

ASUR	ADR 2020	ADR 2021	Δ%
Area Vasta 1	39	362	+828 %
Area Vasta 2	61	643	+954 %
Area Vasta 3	50	388	+676%
Area Vasta 4	48	198	+313%
Area Vasta 5	30	192	+540%
N.D.	18	75	+317%
TOTALE ASUR	246	1858	+655%
Aziende Ospedaliere	ADR 2020	ADR 2021	
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	108	140	+30%
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	57	168	+195%
INRCA Ancona	10	10	0 %
TOTALE Aziende Ospedaliere	175	318	+82%
TOTALE Regione Marche	421	2176	+417%

Figura 3 – Distribuzione delle segnalazioni per Area Vasta e Azienda Ospedaliera

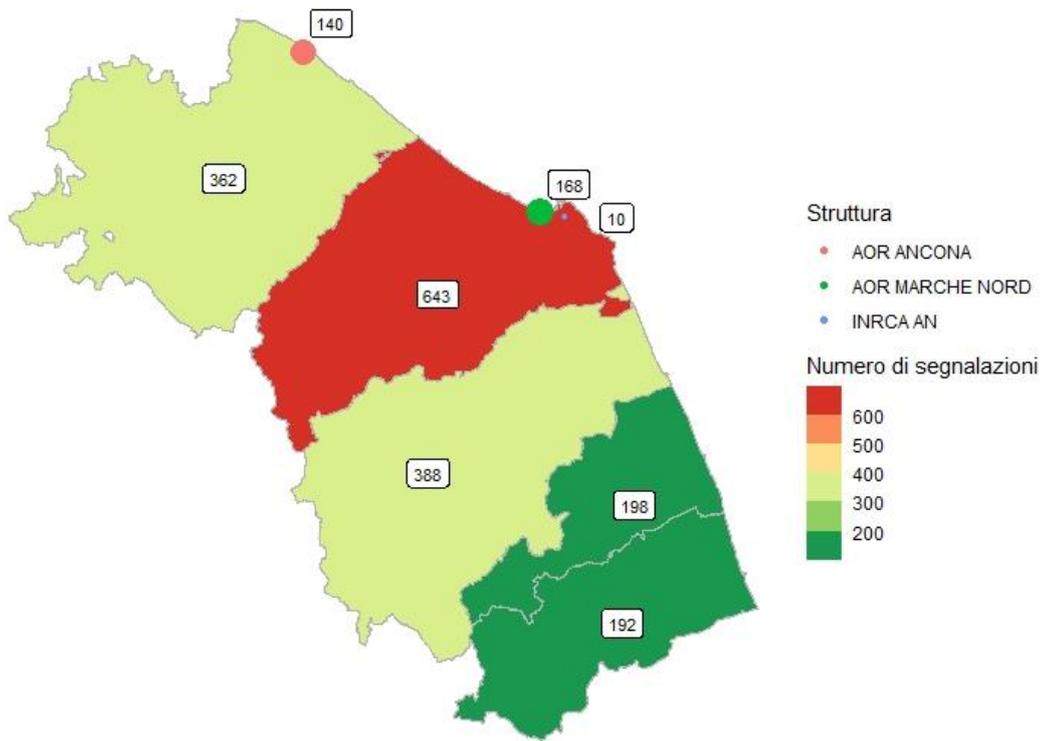
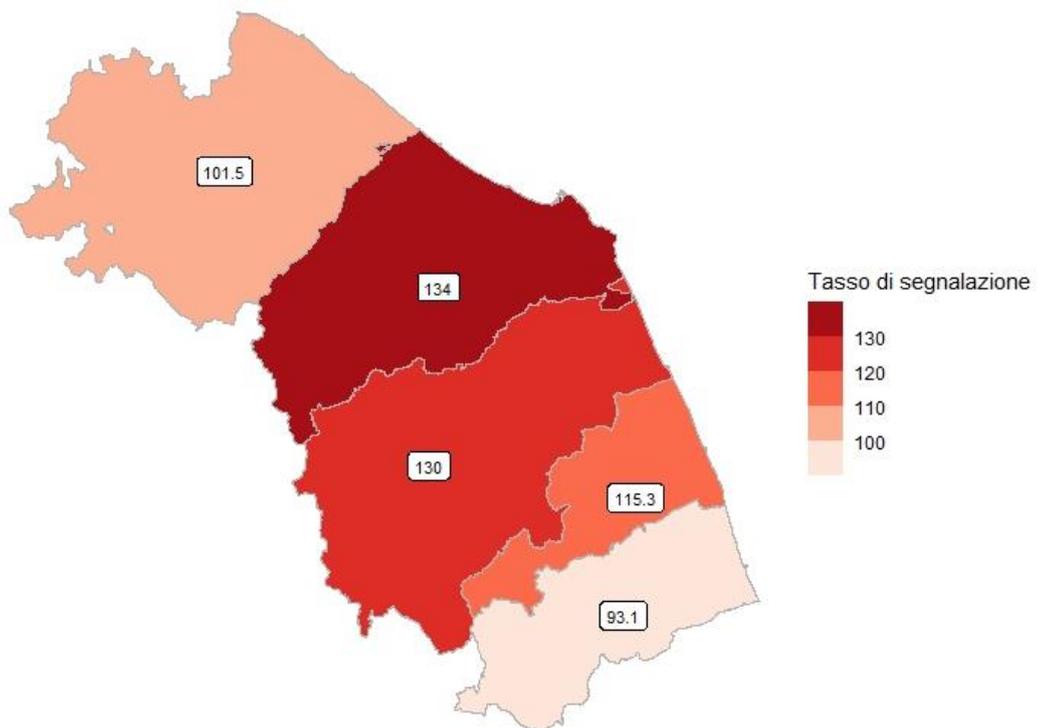


Figura 4 – Tasso di segnalazione per Area Vasta



ANALISI PER SESSO ED ETÀ

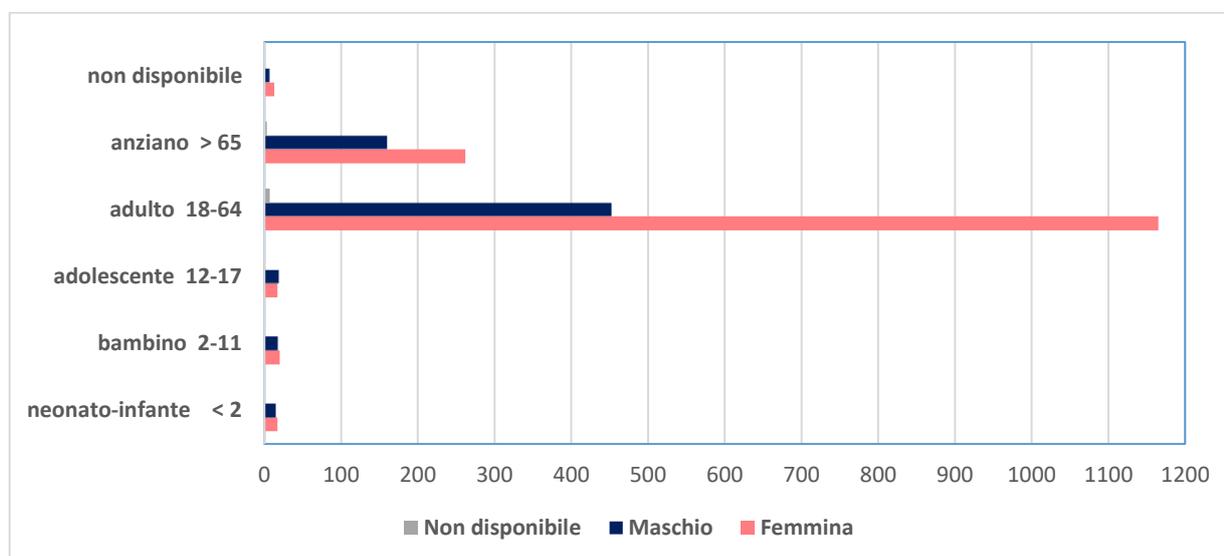
Dall'analisi dei dati relativi al 2021, riportati in Tabella 3 e in Figura 5, si conferma analogamente agli anni precedenti una maggiore frequenza di segnalazione nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni (75%) e nella popolazione anziana (20%). A fronte delle 1494 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 671 ADRs correlate alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2021 il sesso maggiormente colpito da reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Tabella 3 - Confronto 2020/2021 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2020	2021	2020	2021
<2	35	32	9%	1%
2-11	30	38	7%	2%
12-17	13	36	3%	2%
18-64	190	1624	46%	75%
>65	143	425	35%	20%
Totale	411	2155	100%	100%
ND	10	21		

2021			
Fascia età (anni)	F	M	n.d.
Neonato-infante < 2	17	15	
Bambino 2-11	20	18	
Adolescente 12-17	17	19	
Adulto 18-64	1165	452	7
Anziano > 65	262	160	3
Non disponibile	13	7	1
TOTALE	1494	671	11

Figura 5 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età e sesso



ANALISI PER FONTE

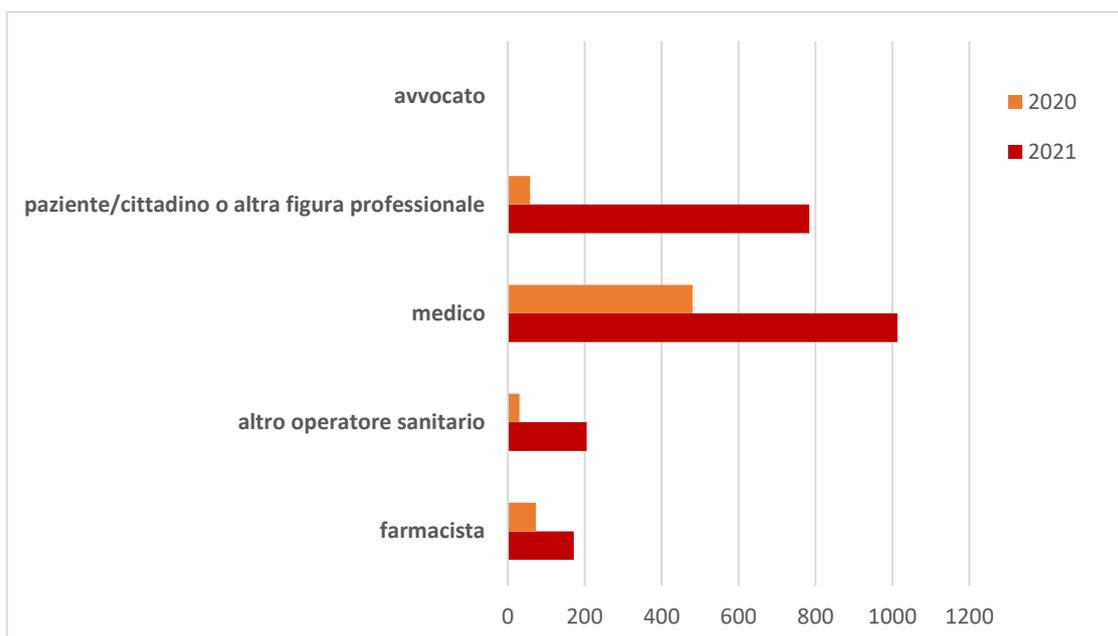
Rispetto agli anni precedenti, l'aggiornamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ha imposto una semplificazione delle fonti di segnalazione, pertanto si assiste ad una classificazione per categorie professionali senza specificazioni sulla qualifica. La categoria "medico" comprende i medici ospedalieri, gli specialisti, i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS). La categoria "operatore sanitario" si riferisce a tutti gli operatori sanitari ad esclusione di medici e farmacisti. Nella categoria "altro" sono inclusi i pazienti/cittadini e tutti i professionisti non appartenenti alla sfera sanitaria. È rimasta invariata la categoria "farmacista" mentre è stata rimossa la categoria "azienda farmaceutica".

Dal confronto tra 2020 e 2021 emerge un notevole incremento in riferimento alla numerosità di schede di segnalazione inserite in RNF da tutte le categorie di segnalatori; anche nel 2021, i medici si riconfermano la categoria professionale più attiva (1013 ADRs). Tuttavia, si nota come il numero di segnalazioni pervenute dai pazienti abbia registrato rispetto al precedente anno, un incremento considerevole.

Tabella 4 - Confronto 2020/2021 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte

	ADR 2020	ADR 2021	Δ%
Farmacista	35	172	+391%
Altro operatore sanitario	12	205	+1608%
Medico	350	1013	+189%
Paziente/cittadino o altra figura professionale	24	786	+3175%
Avvocato	0	2	-

Figura 6 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte



ANALISI PER GRAVITÀ

Nel 2021, rispetto all'anno precedente, si registra un aumento del 358 % delle ADR gravi e un incremento del 453% delle ADR non gravi.

Tabella 5 - Confronto 2020/2021 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità

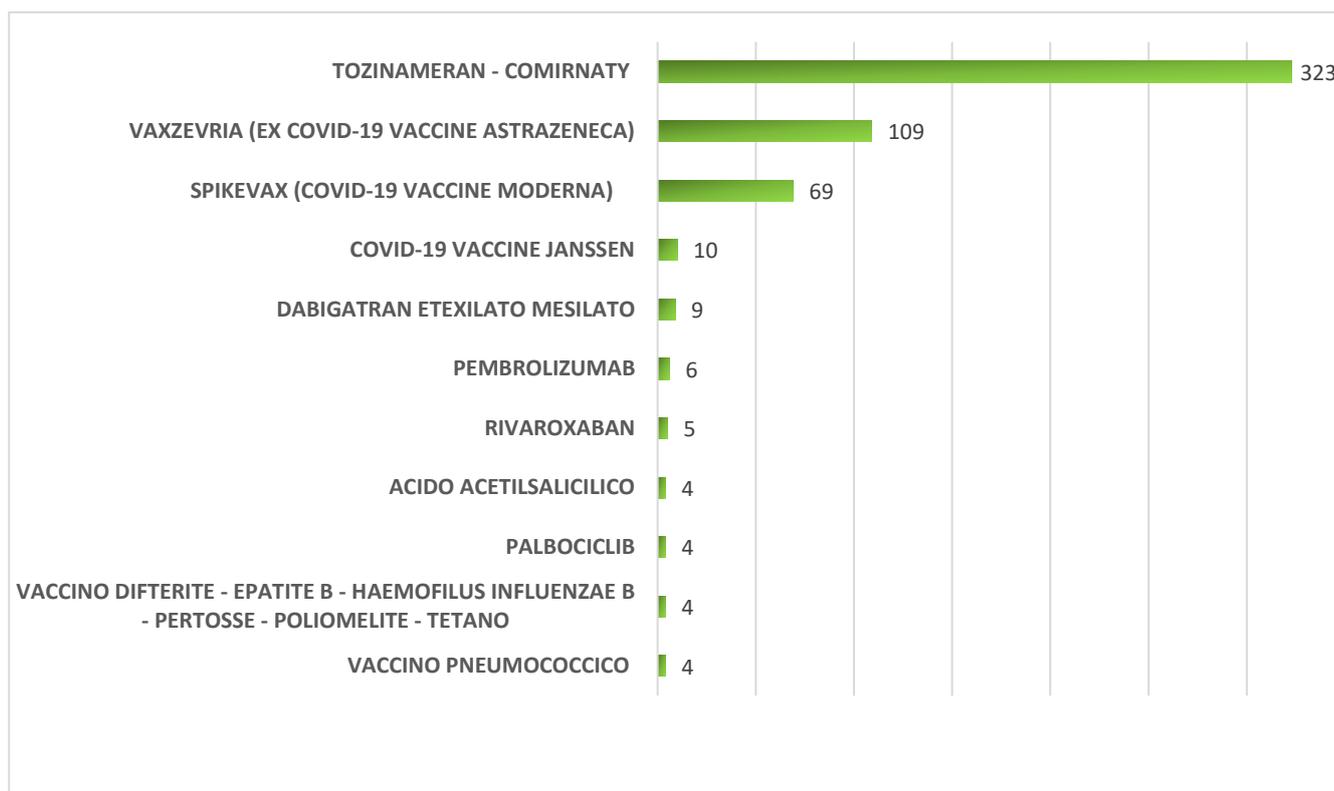
GRAVITA'	ADR 2020	ADR 2021	Δ%
Non gravi	281	1553	+453%
Non disponibile	4	0	n.d
Altra condizione clinicamente rilevante	75	252	+236%
anomalie congenite/deficit del neonato	0	1	n.d
Decesso	3	38	+1167%
Invalidità grave o permanente	4	58	+1350%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	36	222	+517%
Pericolo di vita	18	52	+189%
TOTALE	136	623	+358%

Nel dettaglio, per criterio di gravità, prevalgono le reazioni avverse che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (252 ADRs) e quelle che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (222 ADRs). Si evidenzia un trend crescente relativo ai decessi (38 ADRs), alle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (52 ADRs) e di quelle aventi come esito invalidità grave o permanente (58 ADRs).

I primi 11 farmaci sospetti (ATC V livello) più frequentemente segnalati tra le reazioni avverse gravi sono:

J07BX03	TOZINAMERAN - COMIRNATY
J07BX03	VAXZEVRIA (EX COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA)
J07BX03	SPIKEVAX (COVID-19 VACCINE MODERNA)
J07BX03	COVID-19 VACCINE JANSSEN
B01AE07	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO
L01XC18	PEMBROLIZUMAB
B01AF01	RIVAROXABAN
B01AC06	ACIDO ACETILSALICILICO
L01EF01	PALBOCICLIB
J07CA09	VACCINO DIFTERITE - EPATITE B - HAEMOFILUS INFLUENZAE B - PERTOSSE - POLIOMELITE - TETANO
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO

Figura 7 - ATC più segnalati (ADRs gravi)



REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE

Nell'anno 2021 nella RNF sono state inserite n. 38 schede di segnalazione aventi esito fatale. Escludendo le n.2 schede provenienti da Eudravigilance, su 36 casi, il 94% ha interessato soggetti che hanno ricevuto vaccini COVID, pertanto si rimanda per l'approfondimento ad apposito report "Analisi delle segnalazioni di reazioni avverse da vaccini Covid19 nella Regione Marche – anno 2021". Si fa presente, inoltre, che il numero di casi ad esito fatale è maggiore rispetto agli altri anni per la maggiore attenzione ai vaccini COVID-19.

Tabella 6 - ADRs ad esito fatale farmaci (no vaccini)

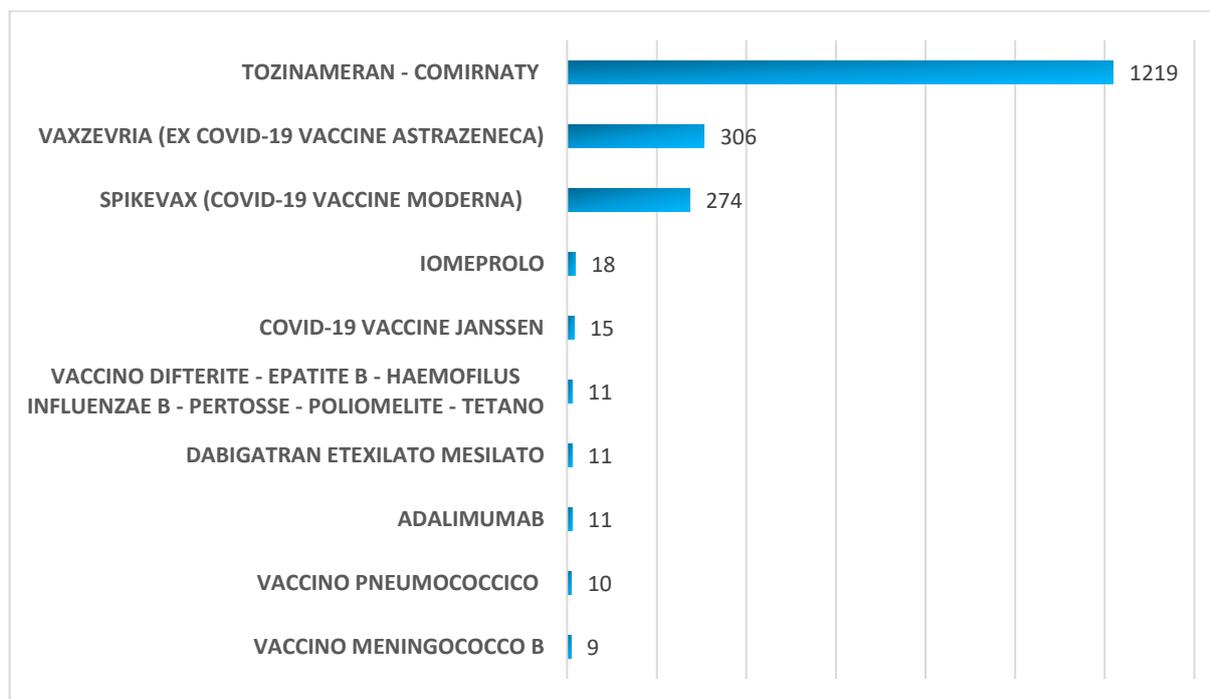
FONTE	ETA'	SESSO	ADR	FARMACO SOSPETTO	ATC	INDICAZIONE TERAPEUTICA
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	72	M	Ipertensione, Evacuazione di ematoma sottodurale, Sintomo neurologico	IBRUTINIB (L)	L01EL01	Linfoma-Linfoma maligno
ASUR AV2	90	M	Ematemesi, Shock ipovolemico, Melena	PRADAXA	B01AE07	Fibrillazione atriale-Fibrillazione atriale

Nel dettaglio, le n. 2 segnalazioni aventi esito fatale riferite a farmaci sono relative a pazienti con quadri clinici critici: il primo caso con episodi ripetuti di linfocitosi e sopraggiunte complicanze e nel secondo caso il decesso è stato constatato con diagnosi di shock ipovolemico da emorragia digestiva superiore (fonte di sanguinamento non identificata) complicata da sepsi in un paziente con anamnesi di cardiopatia degenerativa complicata da fibrillazione atriale permanente, portatore di PMK, insufficienza renale cronica, anemia e deterioramento cognitivo. Per entrambi i casi, il nesso di causalità valutato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) è risultato probabile.

I primi 10 farmaci sospetti (ATC V livello) più frequentemente segnalati tra tutte le reazioni avverse sono:

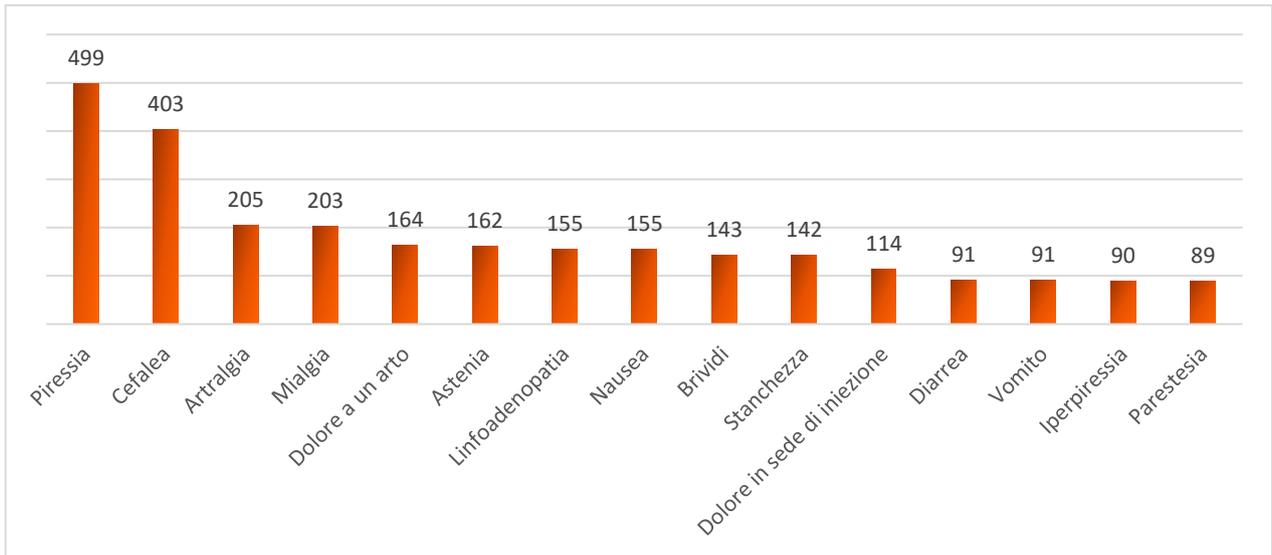
J07BX03	TOZINAMERAN - COMIRNATY
J07BX03	VAXZEVRIA (EX COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA)
J07BX03	SPIKEVAX (COVID-19 VACCINE MODERNA)
V08AB10	IOMEPROLO
J07BX03	COVID-19 VACCINE JANSSEN
J07CA09	VACCINO DIFTERITE - EPATITE B - HAEMOFILUS INFLUENZAE B - PERTOSSE - POLIOMELITE - TETANO
B01AE07	DABIGATRAN
L04AB04	ADALIMUMAB
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO
J07AH09	VACCINO MENINGOCOCCO B

Figura 8 - ATC più segnalati



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2021 sono sintomi clinici molto comuni come piresia, cefalea, artralgia e mialgia.

Figura 9 - MedDRA PT più segnalati



Causality assessment

Il processo di *causality assessment* è uno step fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, poiché consente di stabilire la forza della relazione tra l'esposizione ad uno o più farmaci e la comparsa dell'evento avverso. Tra i molteplici metodi adoperati per la valutazione del rapporto di causalità, l'uso di algoritmi decisionali è quello che raccoglie un più ampio consenso perché mediante una serie di domande step-by-step riesce nell'intento di conciliare riproducibilità del risultato e semplicità di utilizzo. In Italia i CRFV si avvalgono principalmente dell'algoritmo di Naranjo per i farmaci e dell'algoritmo dell'OMS per i vaccini, disponendo di 7 giorni di tempo dall'inserimento nella RNF per provvedere alla valutazione delle segnalazioni gravi.

CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI

Per la valutazione del nesso di causalità dei farmaci, gli elementi fondamentali da prendere in considerazione sono i seguenti: evidenze di letteratura, relazione temporale, risposta alla sospensione (dechallenge), risposta alla risomministrazione (rechallenge), cause alternative (condizioni fisio-patologiche predisponenti, interazioni farmacologiche), risposta al placebo, concentrazioni tossiche nell'organismo, relazione dose risposta, eventi avversi precedenti, conferme oggettive dell'evento. L'algoritmo di Naranjo in base alla somma dei singoli punteggi attribuiti a ciascuno di questi elementi, assegna all'associazione farmaco-evento una categoria di probabilità (≥ 9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, < 1 dubbia).

Per l'anno 2021 su 623 ADR gravi è stata condotta un'analisi di 81 schede, escludendo le 519 AEFI presenti in RNFV (adverse event following immunization) in quanto oggetto di una valutazione separata e le 23 schede non valutabili in quanto inserite su Eudravigilance.

Tabella 7 - Causality Assessment - Farmaci

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT
Molto probabile	0	0%
Probabile	29	35%
Possibile	49	61%
Dubbia	3	4%
TOTALE	81	100%

La qualità del causality assessment è frutto dello studio approfondito della patologia e della farmacologia relative al caso clinico in questione, nonché di un'attenta analisi della letteratura e della consulenza di esperti. Le criticità riscontrabili nel lavoro di imputabilità sono correlabili alla qualità dei dati riportati nella scheda di segnalazione e alla loro completezza, in particolare per quanto attiene la terapia (data di insorgenza della reazione, data inizio e data fine della somministrazione, dechallenge), le azioni intraprese, le condizioni predisponenti (storia clinica del paziente, terapie concomitanti).

La valutazione del causality assessment per i vaccini è in generale più complicata rispetto ai farmaci: i vaccini, infatti, vengono spesso somministrati una sola volta e, quindi, le informazioni su dechallenge e rechallenge sono molte volte carenti. Per tale motivo la valutazione della relazione causale tra evento avverso segnalato ed immunizzazione deve essere condivisa tra Centro Regionale di Farmacovigilanza e Referente Regionale della Prevenzione (Linee Guida AIFA nella valutazione del causality assessment di eventi avversi dopo immunizzazione).

Il causality assessment di AEFI (Adverse Event Following Immunization) procede mediante una check-list, ovvero domande step by step, al fine di valutare: presenza nella segnalazione di requisiti minimi per la valutazione, dati di letteratura, indicazione di diagnosi o evento avverso definito, correlazione temporale, eventuali evidenti cause alternative, disponibilità di dati che colleghino chiaramente l'evento al vaccino, presenza di fattori confondenti, eventuale rechallenge.

Il documento dell'OMS (causality assessment of an adverse event following immunization - AEFI) classifica il nesso di causalità vaccino-evento in una delle seguenti categorie:

- **Inclassificabile** (si rende impossibile effettuare la valutazione del caso per carenza di informazioni minime essenziali);
- **Correlabile** (i dati di letteratura e le informazioni relative al caso segnalato concordano tra loro e portano a definire l'evento correlabile alla vaccinazione);
- **Non correlabile** (le informazioni sul caso segnalato discordano dai dati di letteratura);
- **Indeterminato** (pur essendo presenti informazioni per la valutazione del caso, la presenza di elementi confondenti o la mancanza di studi epidemiologici chiari non consentono di giungere con totale sicurezza a definire l'evento correlabile o non correlabile alla vaccinazione).

Tabella 8 - Causality Assessment - Vaccini

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT schede valutate
Inclassificabile	11	5,7 %
Correlabile	62	32,3 %
Non correlabile	112	58,3%
Indeterminato	7	3,7%
TOTALE	192	100%
n.d	327	

Conclusioni

Nell'anno 2021 la Regione Marche, avvalendosi dei professionisti operativi nel Centro Regionale di Farmacovigilanza e in ottemperanza alle Procedure Operative AIFA, ha provveduto all'elaborazione del presente report sull'attività di farmacovigilanza a livello regionale con analisi dei dati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (analisi per struttura, per fonte, per principi attivi, per sesso ed età, gravità, ecc.) e confronto rispetto a periodi precedenti;

Per l'anno 2021 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza n. 2176 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 145 ADRs/100.000 abitanti consentendo, pertanto, il netto superamento del gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 ADRs/100.000). Il netto incremento di segnalazioni nel 2021 rispetto all'anno precedente è attribuibile indubbiamente all'aumento delle segnalazioni da vaccini Covid19, sorvegliati con maggiore attenzione.

Per l'anno 2021 il CRFV ha condotto la valutazione del nesso di causalità tra esposizione al farmaco o al vaccino e comparsa dell'evento avverso per la totalità delle ADRs gravi da farmaci mentre è riuscito a valutare il 37% delle ADRs gravi da vaccini presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Ciò è dovuto al considerevole carico di lavoro aggiuntivo per le segnalazioni da vaccini COVID-19 che ha rappresentato la quasi totalità delle ADRs da vaccini.

L'analisi effettuata evidenzia l'interesse crescente degli operatori sanitari e dei cittadini per la Farmacovigilanza nella Regione Marche ma soprattutto il contributo essenziale alla continuità delle attività di Farmacovigilanza svolto dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza in condizioni di emergenza sanitaria e durante la campagna vaccinale COVID-19.

Pertanto, al fine di dare continuità ai programmi ed agli obiettivi sin qui perseguiti in materia di sicurezza dei medicinali e nell'ottica di un efficiente ed efficace prosecuzione degli stessi, si rende necessario investire tempo e risorse in questo settore di particolare rilevanza clinica, abbattendo la diffusa idea della Farmacovigilanza quale mero adempimento burocratico.