

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



ANNO 2018

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Marche
Posizione di Funzione Assistenza Farmaceutica*

*Luigi Patregnanì
Antea Maria Pia Mangano
Elisa Antonicelli
Margherita Lalli*



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	1
IL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA	1
IL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE	2
I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE	3
Analisi della segnalazione regionale anno 2018	5
ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA	5
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA	6
ANALISI PER SESSO ED ETÀ	7
ANALISI PER FONTE	8
ANALISI PER GRAVITÀ	9
REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE	10
ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE	11
Causality assessment	13
CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI	13
CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI	13
Conclusione	15

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, saranno 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 da vaccini e ha definito dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla 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 CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE

Il D.Lgs 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. 18 del 06/12/2018, 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.

La struttura organizzativa del CRFV Marche è così definita:

• Dott. **Luigi Patregnani**, Dirigente P.F. Assistenza Farmaceutica, come Responsabile e Referente Regionale del CRFV, nonché Responsabile Tecnico-Scientifico del CRFV;

luigi.patregnani@regione.marche.it - 071.8064082

• Dott.ssa **Antea Maria Pia Mangano**, Farmacista;

anteamp.mangano@regione.marche.it - 071.8064075

• Dott.ssa **Elisa Antonicelli**, Farmacista;

elisa.antonicelli@regione.marche.it - 071.8064156

• **Gina Mazzuferi**, Unità di supporto per attività amministrative;

gina.mazzuferi@regione.marche.it - 071.8064141

• Dott. **Paolo Fabbietti**, Statistico;

paolo.fabbietti@regione.marche.it - 3478246588

• Dott.ssa **Margherita Lalli**, Farmacista esperto in vaccino-vigilanza (*consulente esterno*).

margherita.lalli@sanita.marche.it

I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE MARCHE

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 ottobre 2018):

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 (dal 16/10/2018 sostituisce Paola Paolucci)

eugenio.tempesta@sanita.marche.it

farmacovigilanzaAV1@sanita.marche.it

0721-424201 0721-424202/06

- AREA VASTA 2

Mancini Romina (dal 25/10/2018 sostituisce Lucia Racca)

romina.mancini@sanita.marche.it

farmacovigilanzaav2@sanita.marche.it

071-79093603 071-63580

- AREA VASTA 3

Marino Giulia Maria

giuliamaria.marino@sanita.marche.it

farmacovigilanzaav3@sanita.marche.it

0733-2572640 0733-823468

- AREA VASTA 4

Ciuccarelli Fulvia (dal 09/02/2018 sostituisce Anna Michaela Pinto)

fulvia.ciuccarelli@sanita.marche.it

farmacovigilanza.av4@sanita.marche.it

0734-6252835 /2841 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 *(dal 16/04/2019 sostituisce Vincenzo Moretti)*

adriana.pompilio@ospedaliriuniti.marche.it

071-5964583 / 2976 071-5964708/2980

- INRCA ANCONA

Napoletano Marianna *(dal 11/11/2019 sostituisce Roberta Ganzetti)*

m.napoletano@inrca.it

071-8003150 071-8003313

Analisi della segnalazione regionale anno 2018

Il presente rapporto è stato condotto attraverso l'analisi dei dati contenuti all'interno della data warehousing Vigisegn, per data di inserimento nel database nazionale, nel periodo dal 01.01.2018 al 31.12.2018.

Pur registrando un leggero decremento rispetto all'anno precedente, nel 2018 nella Regione Marche sono state inserite in RNF n. 619 schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini, raggiungendo un tasso di segnalazione nettamente superiore al gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 segnalazioni di ADR/100.000 abitanti).

DATI di SINTESI

Popolazione: **1.531.753***

N. schede pervenute**: **619**

Tassi di segnalazione: **40 ADR/100.000 abitanti**

Schede con reazioni gravi: **152 (24,5%)**

* Dati Istat al 01.01.2018

**Escluso i casi di letteratura

ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Figura 1 - Andamento temporale (2009-2018) delle segnalazioni

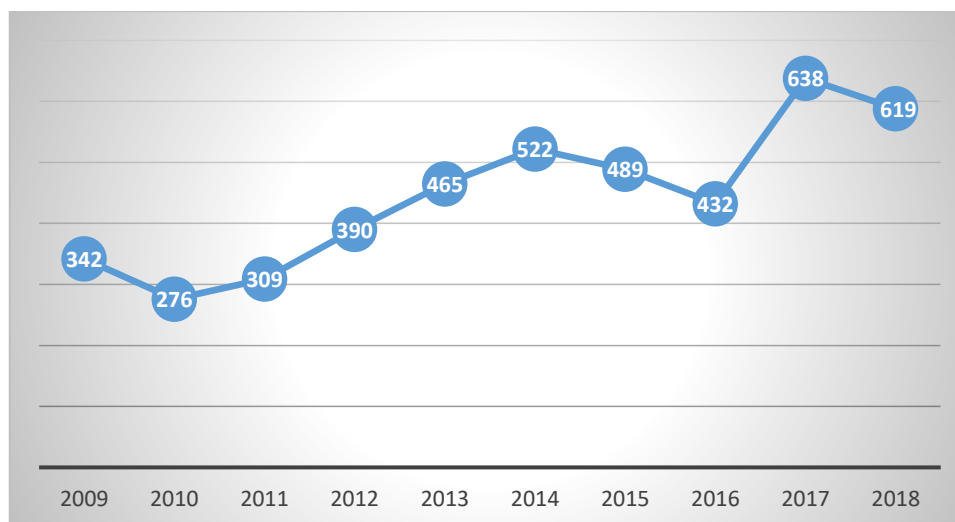
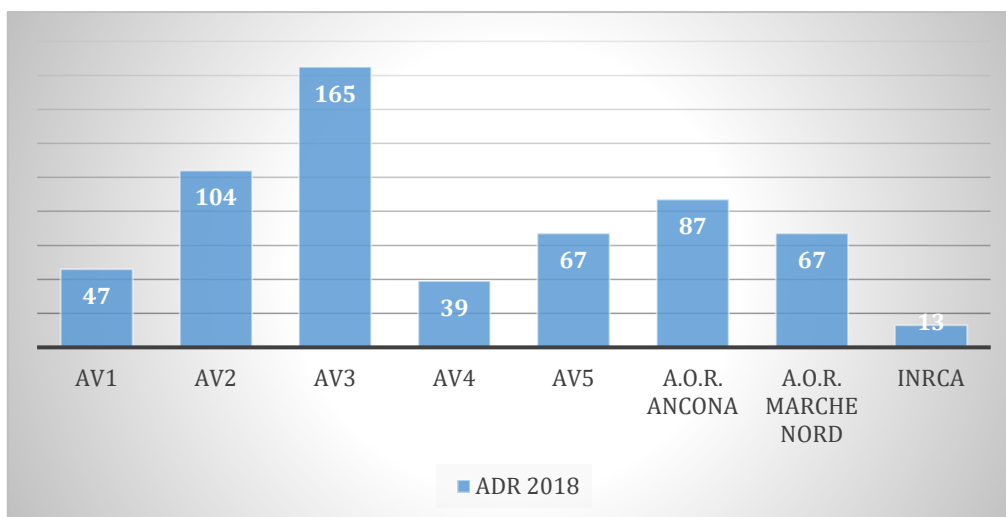


Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni per area vasta e per azienda ospedaliera

ASUR	ADR 2017	ADR 2018	$\Delta\%$
Area Vasta 1	77	47	-39%
Area Vasta 2	144	104	-28%
Area Vasta 3	67	165	146%
Area Vasta 4	30	39	30%
Area Vasta 5	53	67	26%
N.D.	2	30	1400%
TOTALE ASUR	373	452	21%
Aziende Ospedaliere	ADR 2017	ADR 2018	$\Delta\%$
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	197	87	-56%
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	60	67	12%
INRCA Ancona	6	13	117%
TOTALE Aziende Ospedaliere	263	167	-37%
TOTALE Regione Marche	636	619	-3%

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



ANALISI PER SESSO ED ETÀ

Dall'analisi dei dati relativi all'anno 2018, riportati in Tabella 2 e in Figura 4, si conferma analogamente agli anni precedenti un maggiore frequenza di segnalazione per la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni (36%) e per la popolazione anziana (31%). Pur considerando un leggero decremento del numero di ADRs rispetto all'anno precedente, si segnala un considerevole trend crescente per la classe di età neonato e infante (>2 anni).

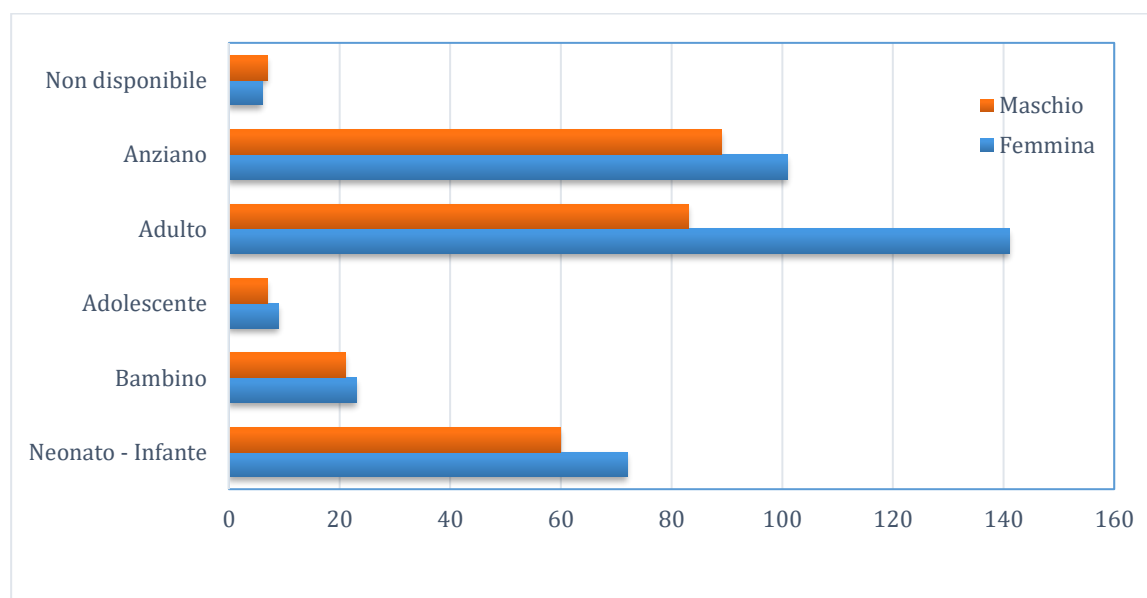
A fronte delle 352 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 267 ADRs relative alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2018 il sesso maggiormente colpito da reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Tabella 2 - Confronto 2017-2018 distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2017	2018	2017	2018
<2	44	132	8%	21%
2-11	50	44	8%	7%
12-17	15	16	2%	3%
18-64	275	224	46%	36%
>65	214	190	36%	31%
Totale	598	606	100%	100%
ND	40	13		

2018		
Fascia età (anni)	F	M
neonato-infante < 2	72	60
bambino 2-11	23	21
adolescente 12-17	9	7
adulto 18-64	141	83
anziano > 65	101	89
non disponibile	6	7
TOTALE	352	267

Figura 3 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età e sesso



ANALISI PER FONTE

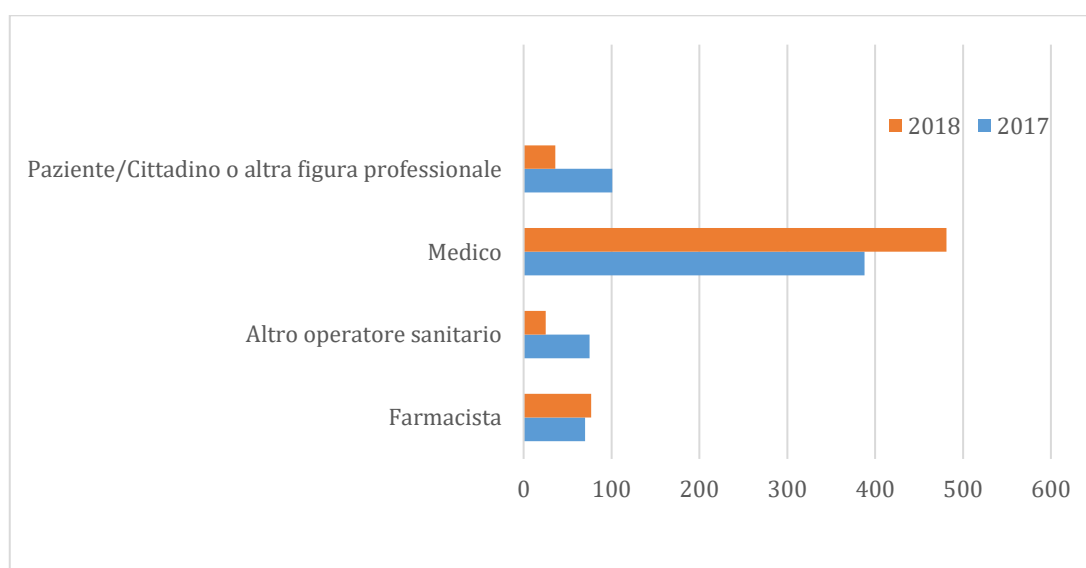
Rispetto agli anni precedenti, l'aggiornamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ha imposto una semplificazione delle fonti di segnalazione, pertanto si assiste ad una classificazione per categorie professionali senza specificazioni sulla qualifica. La categoria "medico" comprende i medici 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" in quanto con il nuovo regolamento i titolari di AIC non saranno più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADRs alle autorità nazionali competenti, ma dovranno trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di "re-routing" le inoltrerà alle autorità nazionali competenti.

Dopo aver applicato la nuova classificazione, dal confronto tra anno 2017 e anno 2018 emerge una distribuzione di frequenza con numeri crescenti per le categorie Farmacista e Medico, mentre si osserva un forte decremento nelle categorie "Altro operatore sanitario" e "Paziente/cittadino o altra figura professionale". Anche nel 2018 si riconferma che il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici (481 ADRs).

Tabella 3 - Confronto 2017/2018 Distribuzione delle segnalazioni per fonte

	ADR 2017	ADR 2018	Δ%
farmacista	70	77	10%
altro operatore sanitario	75	25	-67%
medico	388	481	24%
paziente/cittadino o altra figura professionale	101	36	-64%

Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per fonte



ANALISI PER GRAVITÀ

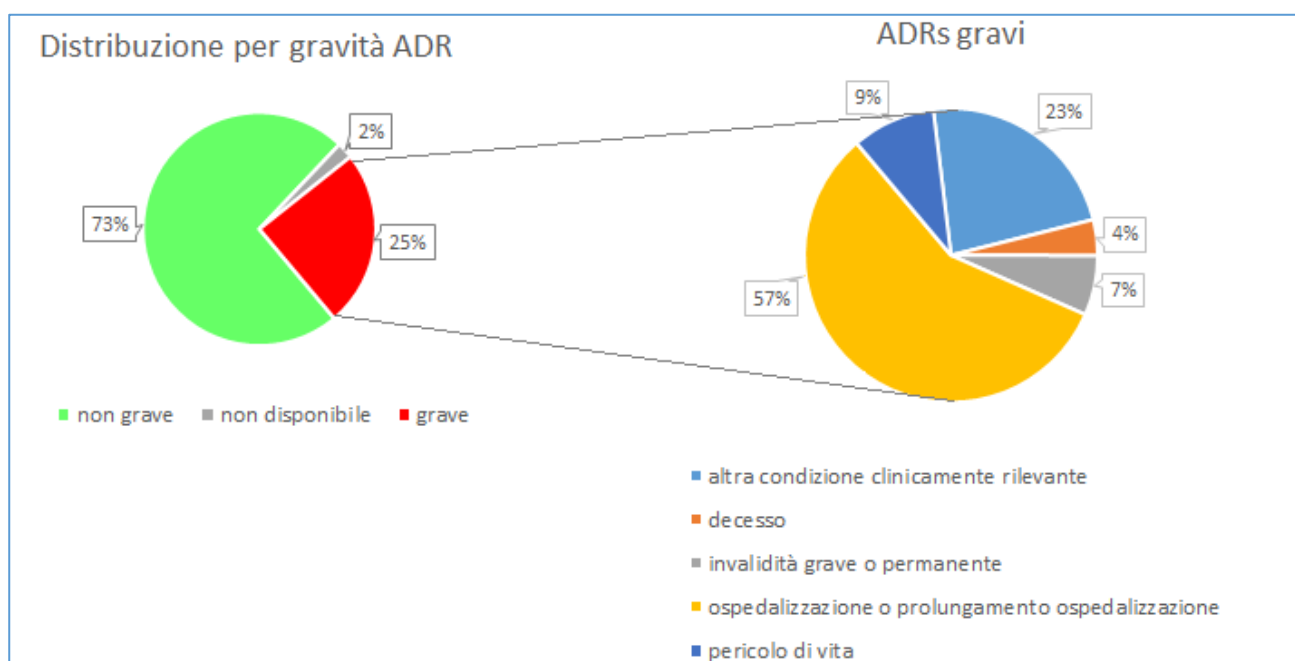
Nel 2018, rispetto all'anno precedente, si registra un decremento del 21% delle ADR gravi e un aumento dell'8,9% delle ADR non gravi, a fronte di una riduzione del 53,3% delle segnalazioni con gravità non definita.

Tabella 4: Confronto 2017-2018 distribuzione delle segnalazioni per gravità

GRAVITA'	ADR 2017	ADR 2018	Δ%
non gravi	416	453	9%
non disponibile	30	14	-53%
altra condizione clinicamente rilevante	62	35	-44%
decesso	15	6	-60%
invalidità grave o permanente	3	10	233%
ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	93	87	-6%
pericolo di vita	19	14	-26%
TOTALI gravi	192	152	-21%

Nel dettaglio per criterio di gravità prevalgono le reazioni avverse che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (87 ADRs) e le reazioni che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (35 ADRs). Si evidenzia un trend decrescente dei decessi (6 ADRs) e delle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (14 ADRs), mentre si osserva un aumento delle reazioni aventi come esito invalidità grave o permanente (10 ADRs).

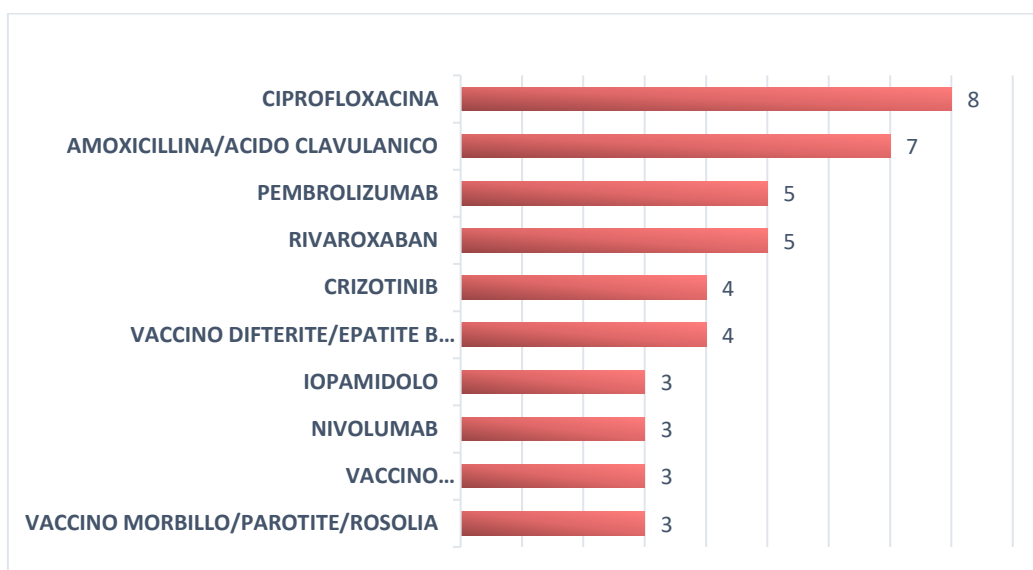
Figura 5 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità



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

J01MA02	CIPROFLOXACINA
J01CR02	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO
L01XC18	PEMBROLIZUMAB
B01AF01	RIVAROXABAN
L01XE16	CRIZOTINIB
J07CA09	VACCINO DIFTERITE/ EPATITE B /HAEMOFILUS INFLUENZAE B/PERTOSSE /POLIOMELITE /TETANO
V08AB04	IOPAMIDOLO
L01XC17	NIVOLUMAB
J07BD54	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA
J07BD52	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA

Figura 6 - ATC più segnalati (ADRs gravi)



REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE

Nel 2018, dei 6 casi di reazioni avverse ad esito fatale, 2 hanno riguardato la popolazione maschile e 4 quella femminile, con un'età media di insorgenza di 70 anni. Si tratta nella maggior parte dei casi di pazienti con quadri clinici critici, affetti da patologie tumorali (tumore del polmone, tumore gastrico metastatico). Tuttavia emerge anche un basso profilo di tollerabilità della classe farmacologica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), poiché il loro uso può aver contribuito a 1 dei casi di decesso segnalati.

Tabella 5: ADRs ad esito fatale

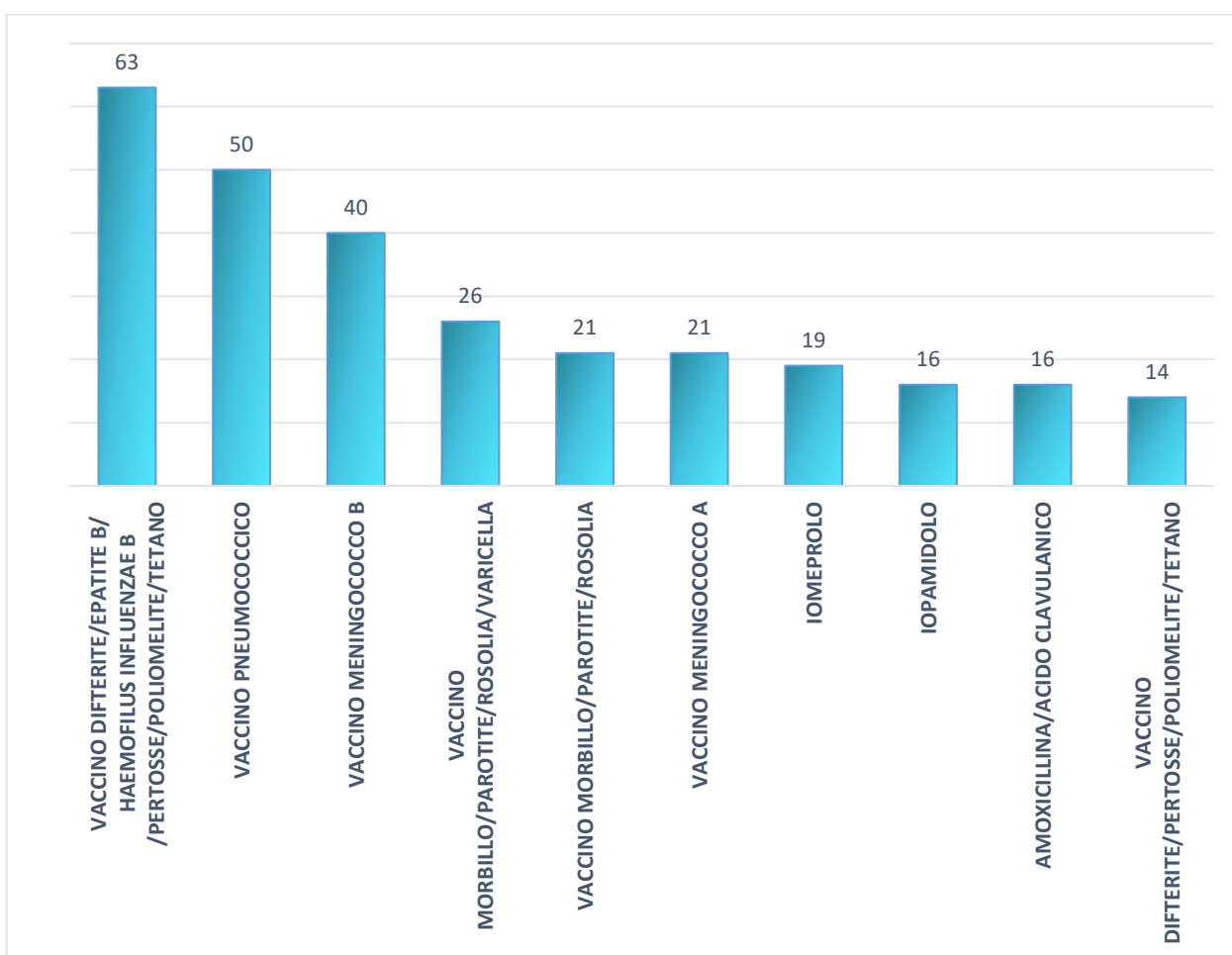
FONTE	ETA'	SESSO	REAZIONE AVVERSA	FARMACO	ATC	INDICAZIONE TERAPEUTICA
Area Vasta 5	85	F	Emorragia rettale, sepsi, shock emorragico	Pradaxa	B01AE07	Fibrillazione atriale
Area Vasta 1	74	F	Anemia, trombocitopenia	Opdivo	L01XC17	Tumore del polmone
Area Vasta 1	78	F	Acidosi lattica	Metforal	A10BA02	Diabete mellito
Area Vasta 3	66	M	Emorragia cerebellare	Alecensa	L01XE36	Tumore maligno del polmone
Area Vasta 3	55	M	Sindrome mieloproliferativa acuta	Lanreotide acetato	H01CB03	Tumore neuroendocrino del polmone
Area Vasta 4	59	F	Perforazione intestinale	Cyramza	L01XC21	Cancro gastrico metastatico

ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE

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

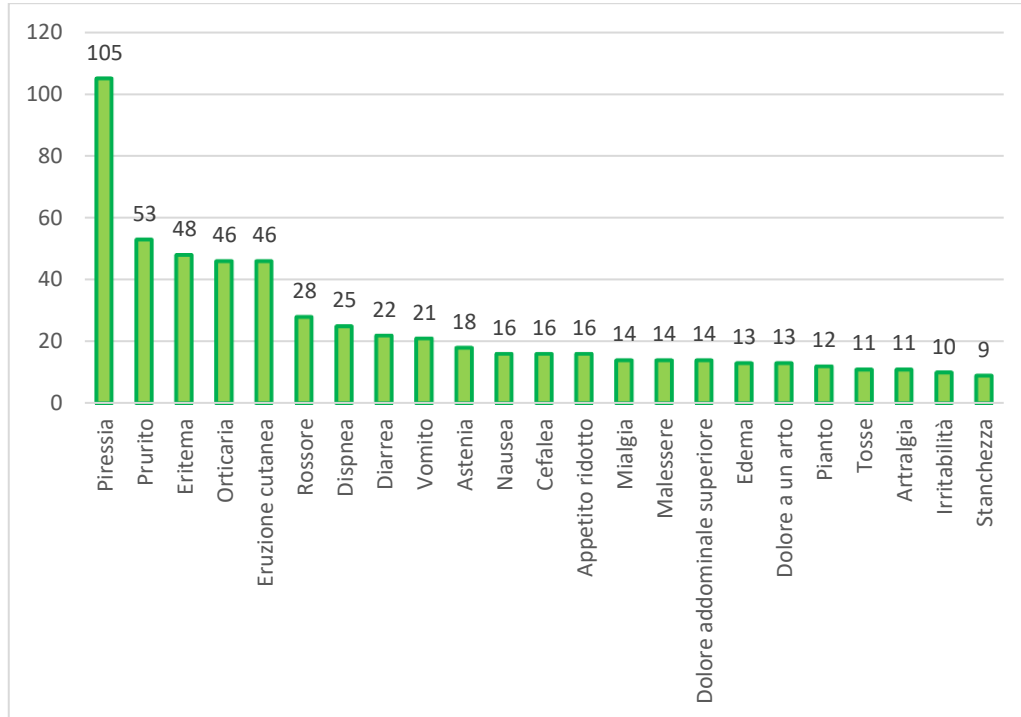
J07CA09	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B/HAEMOFILUS INFLUENZAE B/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO
J07AH09	VACCINO MENINGOCOCCO B
J07BD54	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA
J07BD52	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA
J07AH08	VACCINO MENINGOCOCCO A
V08AB10	IOMEPROLO
V08AB04	IOPAMIDOLO
J01CR02	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO
J07CA02	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO

Figura 7: ATC più segnalati



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2018 sono sintomi clinici molto comuni come piressia, prurito e manifestazioni cutanee.

Figura 8: 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 2018 su 152 ADR gravi è stata condotta un'analisi di 124 schede, escludendo le 17 AEFI presenti in RNFV (adverse event following immunization) in quanto oggetto di una valutazione separata e le 11 schede non valutabili in quanto inserite su Eudravigilance.

Tabella 6: Causality Assessment farmaci

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT
molto probabile	1	1%
probabile	75	60%
possibile	39	31%
dubbia	9	7%
TOTALE	124	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).

CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI

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 checklist, 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 7: Causality Assessment vaccini

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT
inclassificabile	1	6%
correlabile	4	24%
non correlabile	10	59%
indeterminato	2	12%
TOTALE	17	100%

A titolo esemplificativo si riporta un case report che evidenzia l'importanza dell'attività del causality assessment svolta dal CRFV assieme alla Prevenzione e ad AIFA, quale strumento più efficiente per monitorare in maniera continuativa la sicurezza dei vaccini.

CASE REPORT: COLLABORAZIONE DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA CON AIFA E PREVENZIONE PER IL CAUSALITY ASSESSMENT DI UN EVENTO AVVERSO GRAVE A SEGUITO DI VACCINAZIONE

I vaccini sono una risorsa inestimabile per la tutela della salute individuale e collettiva. Nonostante ciò la loro affidabilità è spesso minata da timori di possibili eventi avversi gravi. Durante l'attività di causality assessment svolta mediante applicazione dell'algoritmo OMS per le Adverse events following immunization (AEFI), è stata esaminata una segnalazione di evento avverso grave che ha comportato l'ospedalizzazione del soggetto vaccinato. Il Centro regionale Farmacovigilanza (CRFV) assieme all'esperto della Prevenzione ha esaminato gli eventi avversi gravi insorti su un soggetto sottoposto a vaccinazione per Morbillo-parotite-rosolia e difterite-tetano-pertosse al fine di chiarire la correlabilità o meno di quanto osservato con le vaccinazioni eseguite.

Il 02/11/2018 un soggetto di 31 anni si sottopone a vaccinazione con MMRVAXPRO® (seconda dose) e richiamo di BOOSTRIX® (sede di iniezione: deltoide destro e sinistro). Il 06/11/2018 compaiono dolori articolari e muscolari, mialgia ed esantema pruriginoso al tronco e successivamente infezione congiuntivale pruriginosa. Il 18/11/2018 il paziente effettua un accesso al Pronto Soccorso per persistenza dei dolori. Vengono eseguiti esami ematochimici e terapia farmacologica con Urbason® e Artrosilene® con conseguente remissione della sintomatologia ai gomiti. Permane dolore bilaterale alle ginocchia. Si segnala innalzamento glicemico e pressorio. Il caso viene segnalato dal medico della Prevenzione il 19/11/2018 e inserito in Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal Responsabile Locale di Farmacovigilanza il 21/11/2018.

Il CRFV ha effettuato la valutazione del causality assessment del caso il 23/03/2019, avvalendosi dell'esperto della Prevenzione e richiedendo un parere in merito ad AIFA. L'assenza di evidenze in letteratura per coppia farmaco - reazione relativamente alla comparsa di dolori articolari e muscolari, nonché il quadro ematochimico sospetto per altre condizioni patologiche e il perdurare del rash cutaneo, inducono il CRFV a definire il caso indeterminato.

Conclusione

Nell'anno 2018 la Regione Marche avvalendosi della professionalità del Centro Regionale di Farmacovigilanza, 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 2018 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 619 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 40 ADRs/100.000 abitanti consentendo il raggiungimento del gold standard.

Si segnala il contributo a questo trend positivo anche del sistema di web reporting Vigifarmaco che, semplificando la compilazione della scheda di segnalazione con una procedura guidata, ha aumentato l'accessibilità al sistema e allo stesso tempo velocizzato e tracciato il lavoro di codifica svolto dai RLFV.

Per l'anno 2018 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 e vaccini presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

L'analisi effettuata evidenzia l'interesse nei confronti dell'attività di Farmacovigilanza nella Regione Marche, risultato raggiunto grazie alla sinergia tra tutte le parti di questo sistema rappresentato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza, Responsabili Locali di Farmacovigilanza, farmacisti, medici, operatori sanitari e cittadini. 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.