

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



ANNO 2020

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

*Luigi Patregnani
Antea Maria Pia Mangano
Elisa Antonicelli
Valentina Montesi
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 2020	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	11
ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE	11
Causality assessment	13
CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI	13
CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI	14
Conclusioni	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, 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. 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. L'attuale assetto istituzionale e organizzativo del CRFV Marche è stato definito con il Decreto del Dirigente della P.F. Assistenza Farmaceutica n.24/ASF del 03/12/2020, come di seguito dettagliato:

- 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 **Elisa Antonicelli**, Farmacista;
elisa.antonicelli@regione.marche.it - 071.8064156

- Dott.ssa **Valentina Montesi**, Farmacista;
valentina.montesi@regione.marche.it – 071.8064234

- 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

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

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

Marino Giulia Maria

giuliamaria.marino@sanita.marche.it

farmacovigilanzaav3@sanita.marche.it

0733-2572640 0733-823468

- 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 della segnalazione regionale anno 2020

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 01.01.2020 al 31.12.2020.

Nella Regione Marche, durante l'anno 2020, sono state inserite in RNF n. 421 schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini, registrando un netto decremento rispetto all'anno precedente (642) e raggiungendo il più basso numero di schede inserite dal 2012. Il tasso di segnalazione risulta inferiore al gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 segnalazioni di ADR/100.000 abitanti). Tali dati sono probabilmente imputabili al contesto drammatico relativo all'emergenza sanitaria da COVID-19 che ha imposto la profusione di ogni sforzo, da parte degli operatori sanitari normalmente coinvolti operosamente nelle attività di farmacovigilanza, al fine di conseguire gli inderogabili e prioritari obiettivi di contenimento e gestione della pandemia.

DATI DI SINTESI

Popolazione: **1.512.672***

N. schede pervenute**: **421**

Tassi di segnalazione: **28 ADR/100.000 abitanti**

Schede con reazioni gravi: **136 (32%)**

* Dati Istat al 01.01.2020

**Escluso i casi di letteratura

ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Figura 1 - Andamento temporale delle segnalazioni (2009-2020)

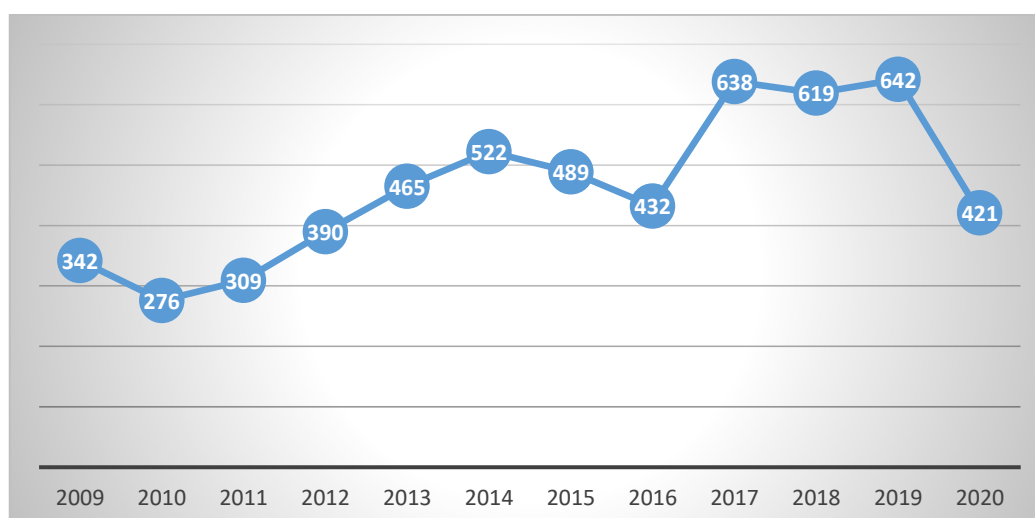
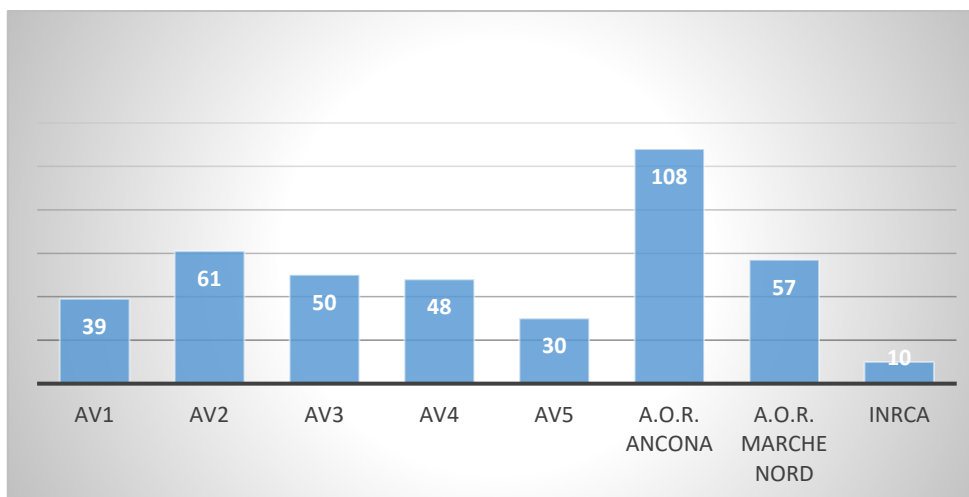


Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni per Area Vasta e per Azienda Ospedaliera

ASUR	ADR 2019	ADR 2020	Δ%
Area Vasta 1	79	39	-51%
Area Vasta 2	115	61	-47%
Area Vasta 3	125	50	-60%
Area Vasta 4	46	48	+4%
Area Vasta 5	62	30	-52%
N.D.	31	18	-42%
TOTALE ASUR	458	246	-46%
Aziende Ospedaliere			
	ADR 2019	ADR 2020	Δ%
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	101	108	+7%
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	74	57	-23%
INRCA Ancona	9	10	+11%
TOTALE Aziende Ospedaliere	184	175	-5%
TOTALE Regione Marche	642	421	-34%

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



Dall'analisi dei dati relativi al 2020, riportati in Tabella 2 e in Figura 3, si conferma analogamente agli anni precedenti una maggiore frequenza di segnalazione nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni (45%) e nella popolazione anziana (34%). Inoltre si registra una diminuzione del numero di segnalazioni, relative a tutte le classi di età, rispetto all'anno precedente.

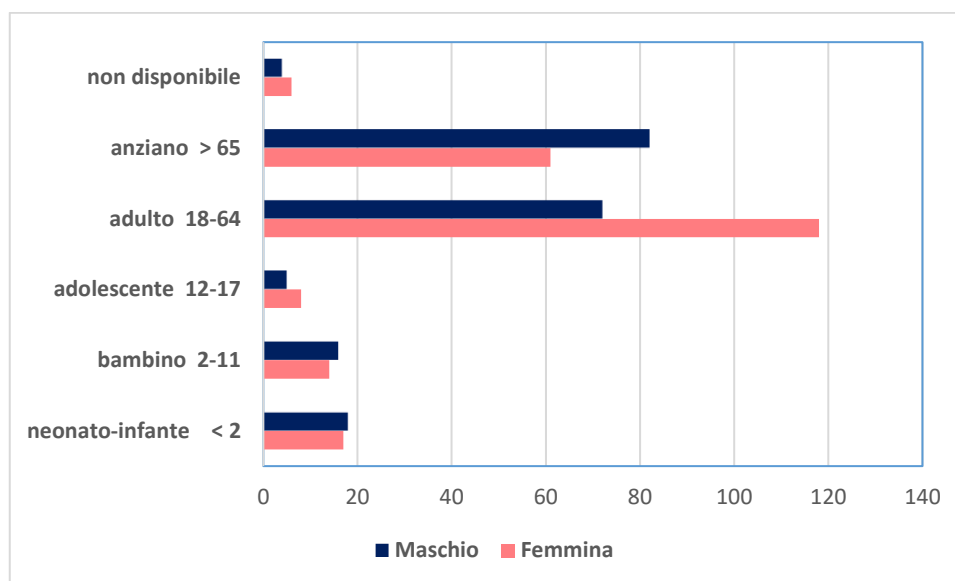
A fronte delle 224 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 197 ADRs correlate alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2020 il sesso maggiormente colpito da reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Tabella 2 - Confronto 2019/2020 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età

2020		
Fascia età (anni)	F	M
Neonato-infante < 2	17	18
Bambino 2-11	14	16
Adolescente 12-17	8	5
Adulto 18-64	118	72
Anziano > 65	61	82
Non disponibile	6	4
TOTALE	224	197

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2019	2020	2019	2020
<2	75	35	12%	9%
2-11	40	30	6%	7%
12-17	24	13	4%	3%
18-64	264	190	42%	46%
>65	230	143	36%	35%
Totale	633	411	100%	100%
ND	9	10		

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



ANALISI PER FONTE

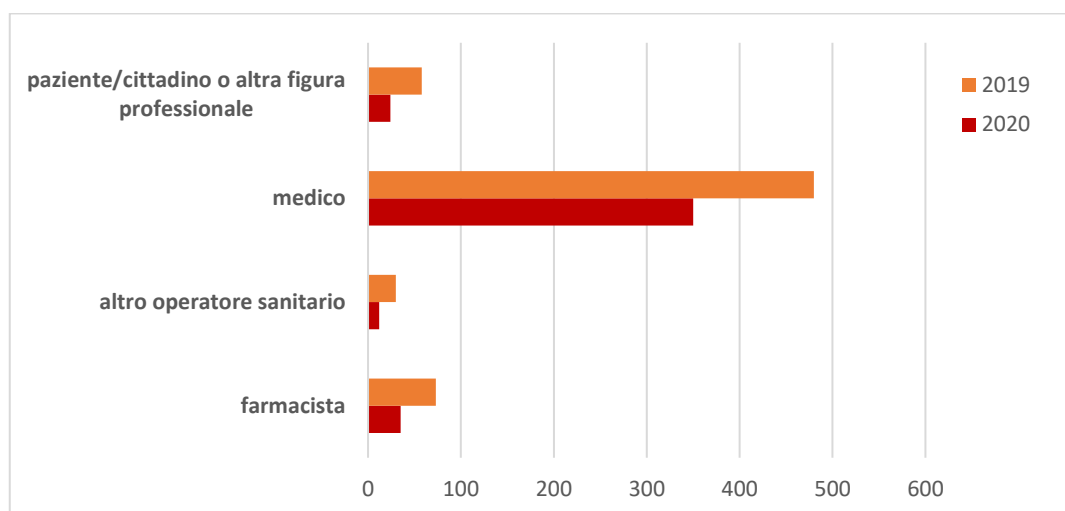
Rispetto agli anni precedenti, l'aggiornamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ha imposto una semplificazione delle fonti di segnalazione, pertanto si assiste ad una classificazione per categorie professionali senza specificazioni sulla qualifica. La categoria "medico" comprende i medici 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".

Dal confronto tra 2019 e 2020 emerge un decremento di oltre il 50% in riferimento alla numerosità di schede di segnalazione inserite in RNF ad eccezione dei medici i quali, anche nel 2020, si riconfermano la categoria professionale più attiva (350 ADRs).

Tabella 3 - Confronto 2019/2020 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte

	ADR 2019	ADR 2020	Δ%
Farmacista	74	35	-52,7%
Altro operatore sanitario	30	12	-60%
Medico	480	350	-27,1%
Paziente/cittadino o altra figura professionale	58	24	-58,6%

Figura 4 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte



ANALISI PER GRAVITÀ

Nel 2020, rispetto all'anno precedente, si registra una diminuzione del 31% delle ADR gravi e un decremento del 35,6% delle ADR non gravi, a fronte di una riduzione del 55,6% delle segnalazioni con gravità non definita.

Tabella 4 - Confronto 2019/2020 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità

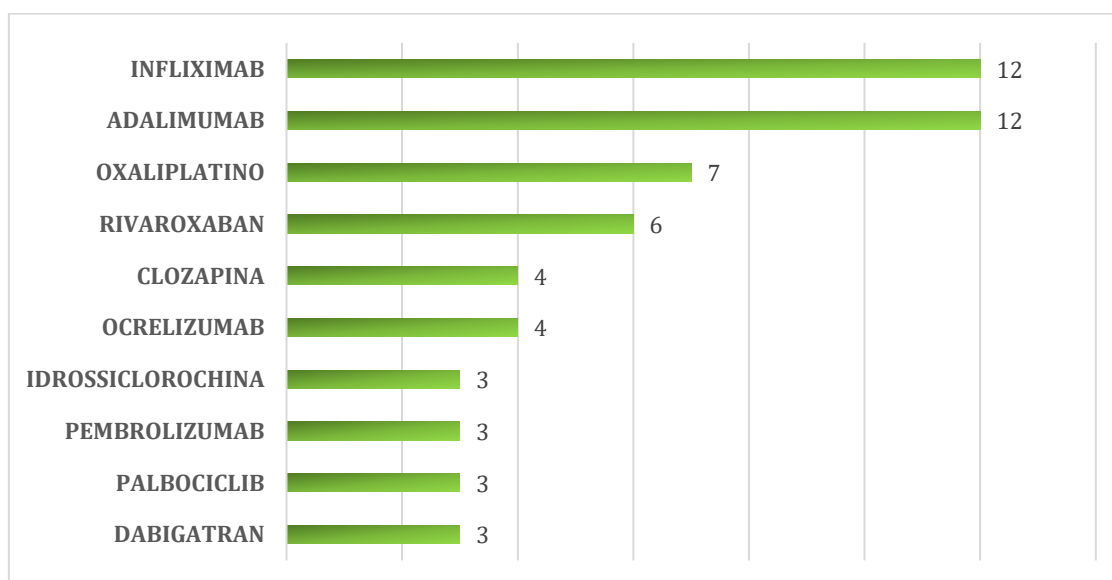
GRAVITA'	ADR 2019	ADR 2020	Δ%
Non gravi	436	281	-35,6%
Non disponibile	9	4	-55,6%
Altra condizione clinicamente rilevante	40	75	+87,5%
Decesso	13	3	-76,9%
Invalità grave o permanente	10	4	-60%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	106	36	-66%
Pericolo di vita	25	18	-28%
TOTALE	197	136	-31%

Nel dettaglio, per criterio di gravità, prevalgono le reazioni avverse che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (75 ADRs) e quelle che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (36 ADRs). Si evidenzia un trend decrescente relativo ai decessi (3 ADRs), alle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (18 ADRs) e di quelle aventi come esito invalidità grave o permanente (4 ADRs).

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

L04AB04	ADALIMUMAB
L04AB02	INFLIXIMAB
L01XA03	OXALIPLATINO
B01AF01	RIVAROXABAN
N05AH02	CLOZAPINA
L04AA36	OCRELIZUMAB
P01BA02	IDROSSICLOROCHINA
L01XC18	PEMBROLIZUMAB
L01EF01	PALBOCICLIB
B01AE07	DABIGATRAN

Figura 5 - ATC più segnalati (ADRs gravi)



REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE

Nell'anno 2020 nella RNF sono state inserite n. 2 schede di segnalazione aventi esito fatale. Si tratta, in entrambi i casi, di pazienti con quadri clinici critici a livello dell'apparato cardio-circolatorio (grave cardiomiopatia ipertrofica dilatativa dovuta a malattia di Pompe e fibrillazione atriale).

Tabella 5 - ADRs ad esito fatale

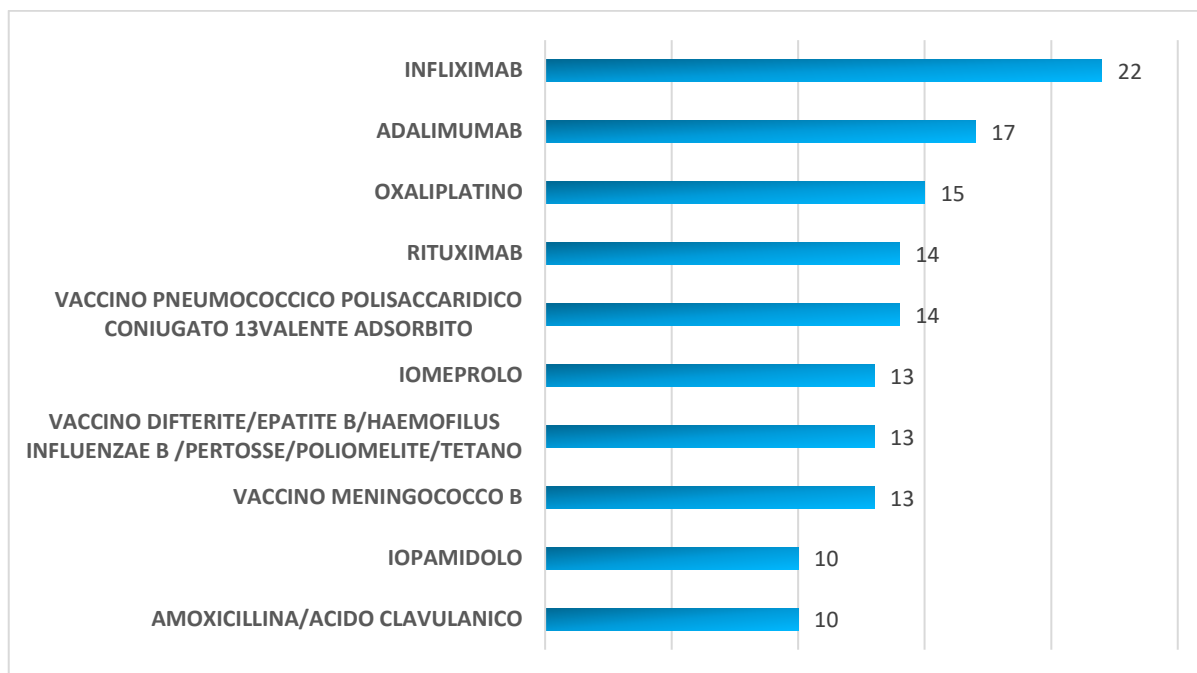
FONTE	ETA'	SESSO	ADR	FARMACO SOSPETTO	ATC	INDICAZIONE TERAPEUTICA
ASUR AV2	84	F	Arresto cardiaco, diarrea, emorragia rettale, shock emorragico	Xarelto	B01AF01	Fibrillazione atriale
A.O.R Ancona	3	F	Arresto cardiaco	Myozyme	A16AB07	Malattia di Pompe

ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE

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

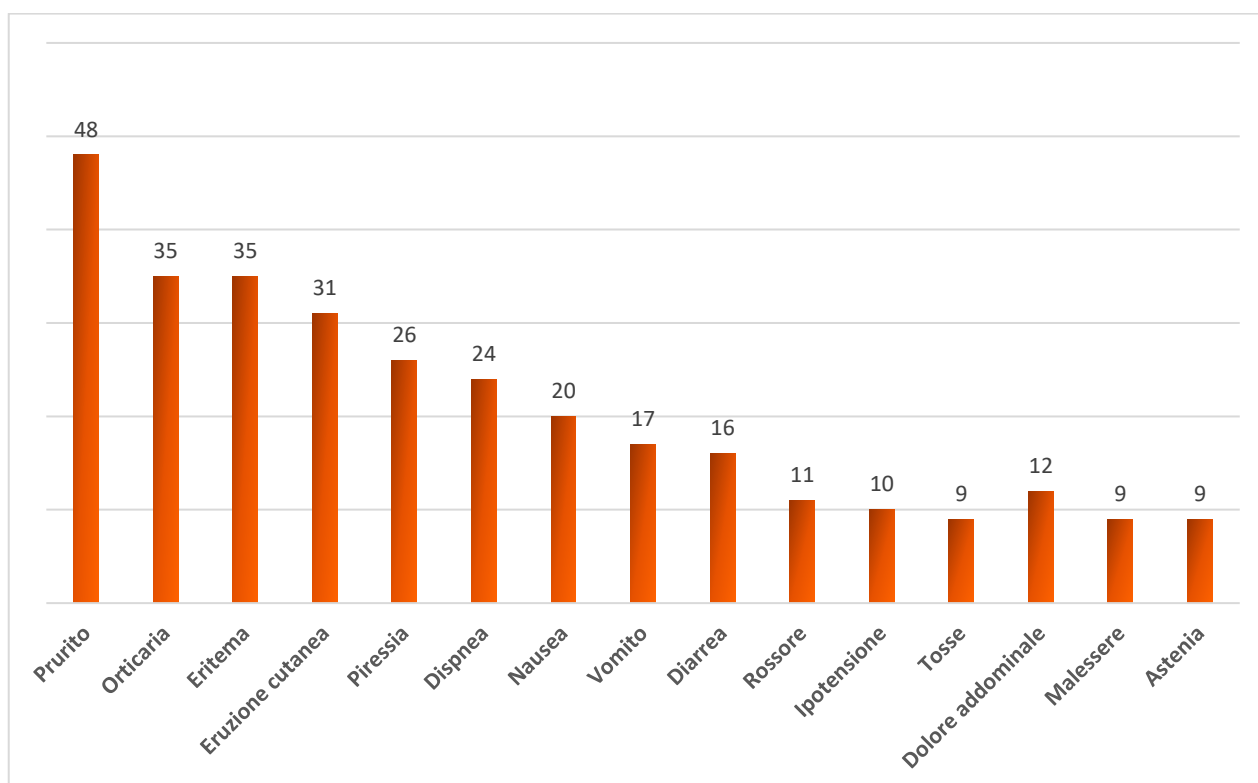
L04AB02	INFLIXIMAB
L04AB04	ADALIMUMAB
L01XA03	OXALIPLATINO
L01XC02	RITUXIMAB
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO
V08AB10	IOMEPROLO
J07CA09	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B/HAEMOFILUS INFLUENZAE B /PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO
J07AH09	VACCINO MENINGOCOCCO B
V08AB04	IOPAMIDOLO
J01CR02	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO

Figura 6 - ATC più segnalati



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2020 sono sintomi clinici molto comuni come prurito, piressia e manifestazioni cutanee.

Figura 7 - 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 2020 su 136 ADR gravi è stata condotta un'analisi di 120 schede, escludendo le 5 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	0	0%
Probabile	65	54%
Possibile	52	43%
Dubbia	3	3%
TOTALE	120	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 7 - Causality Assessment - Vaccini

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT
Inclassificabile	0	0%
Correlabile	3	60%
Non correlabile	1	20%
Indeterminato	1	20%
TOTALE	5	100%

Conclusioni

Nell'anno 2020 la Regione Marche, avvalendosi della professionalità del 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 2020 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza n. 421 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 28 ADRs/100.000 abitanti non consentendo, pertanto, il raggiungimento del gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 ADRs/100.000). Tuttavia si segnala che tali dati sono, probabilmente, imputabili al contesto drammatico relativo all'emergenza sanitaria da COVID-19 che ha imposto la profusione di ogni sforzo, da parte degli operatori sanitari normalmente coinvolti operosamente nelle attività di farmacovigilanza, al fine di conseguire gli inderogabili e prioritari obiettivi di contenimento e gestione della pandemia;

Per l'anno 2020 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, nonostante l'attuale contesto emergenziale, l'interesse nei confronti dell'attività di Farmacovigilanza nella Regione Marche, risultato raggiunto grazie alla sinergia tra tutte le parti del 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.