

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



ANNO 2022

*Settore Assistenza Farmaceutica, Protesica, Dispositivi medici*

*Luigi Patregnanì  
Antea Maria Pía Mangano  
Valentina Montesì  
Giovanni Battista Ortenzi  
Francesco Balducci  
Margherita Lalli  
Augusto Liverani*





# Sommario

<b>Introduzione</b>	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
<b>Analisi regionale delle segnalazioni, anno 2022</b>	8
ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA	8
LA REGIONE MARCHE NEL CONTESTO NAZIONALE	9
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA	10
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	16
<b>Causality assessment</b>	18
CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI	18
CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI	20
FOCUS VACCINI COVID19	21
<b>Conclusioni</b>	31

# 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). È attiva dal 20 giugno 2022 la **Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza**, che introduce un nuovo formato standard internazionale per la segnalazione delle sospette reazioni avverse (R3), utilizzato in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

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 **AIFA** 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 Novembre 2022) 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 i relativi Deputy;
2. Rapporti con i monitor di farmacovigilanza;
3. Valutazione periodica delle segnalazioni regionali;
4. Formazione operatori CRFV, RLFV, monitor e operatori sanitari;
5. Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza;
6. Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione;
7. Controllo delle schede di segnalazione in RNF;
8. Effettuazione del causality assessment;
9. Analisi dei potenziali segnali derivanti dalle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini in collaborazione con AIFA;
10. Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva;
11. Collaborazioni tra CRFV;
12. Supporto ai RLFV per il feedback e l'informazione di ritorno al segnalatore;
13. Supporto ad altre attività di FV dell'AIFA.

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.

L'attuale assetto istituzionale e organizzativo del CRFV è stato definito con Decreti del Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica, Protesica, dispositivi medici n.22 del 01/08/2022 e n. 93 del 20/12/2022 come di seguito dettagliato:

- Dott. **Luigi Patregnani**, Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica, Responsabile Regionale di Farmacovigilanza;  
[luigi.patregnani@regione.marche.it](mailto:luigi.patregnani@regione.marche.it) - 071.8064082
- Dott.ssa **Antea Maria Pia Mangano**, Dirigente Farmacista, Responsabile scientifico e Referente del CRFV;  
[anteamp.mangano@regione.marche.it](mailto:anteamp.mangano@regione.marche.it) - 071.8064156
- Dott.ssa **Valentina Montesi**, Farmacista;  
[valentina.montesi@regione.marche.it](mailto:valentina.montesi@regione.marche.it) – 071.8064075
- Dott. **Giovanni Battista Ortenzi**, Farmacista;  
[giovannibattista.ortenzi@regione.marche.it](mailto:giovannibattista.ortenzi@regione.marche.it) – 071.8064075
- Dott.ssa **Maria Cioce**, coadiutore amministrativo;  
[maria.cioce@regione.marche.it](mailto:maria.cioce@regione.marche.it) - 071.8064141
- Dott.ssa **Margherita Lalli**, Dirigente Farmacista, componente esterno esperto in vaccino-vigilanza;  
[margherita.lalli@sanita.marche.it](mailto:margherita.lalli@sanita.marche.it) - 0733.823448
- Dr. **Augusto Liverani**, Direttore Responsabile SISP AST Pesaro - Urbino, Responsabile Regionale della Prevenzione, componente esterno esperto in vaccino-vigilanza;  
[augusto.liverani@sanita.marche.it](mailto:augusto.liverani@sanita.marche.it)
- Dott. **Francesco Balducci**, analisi dati e statistica;  
[francesco.balducci@regione.marche.it](mailto: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 25 ottobre 2022 Rev.3):

- 1- Gestione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a medicinali di propria competenza e relativo inserimento in RNF entro la tempistica prevista;
- 2- Aggiornamento schede in RNF (follow-up e/o amendment rispettivamente) di propria competenza ed eventuale annullamento;
- 3- Risposte alle richieste di informazione da parte delle aziende farmaceutiche sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio di competenza valutando se tali richieste sono rilevanti ai fini della valutazione del caso;
- 4- Contact point per AIFA su questioni di farmacovigilanza;
- 5- Diffusione delle informazioni e formazione sulla Farmacovigilanza agli operatori sanitari;
- 6- Eventuale feedback segnalatori

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

- AST PESARO URBINO (EX AREA VASTA 1)

**Tempesta Eugenio Maria Francesco**

[eugenio.tempesta@sanita.marche.it](mailto:eugenio.tempesta@sanita.marche.it)

[farmacovigilanzaAV1@sanita.marche.it](mailto:farmacovigilanzaAV1@sanita.marche.it)

0721-424201      0721-424202/06

- AST ANCONA (EX AREA VASTA 2)

**Mancini Romina**

[romina.mancini@sanita.marche.it](mailto:romina.mancini@sanita.marche.it)

[farmacovigilanzaav2@sanita.marche.it](mailto:farmacovigilanzaav2@sanita.marche.it)

071-79093603      071-63580

- AST MACERATA (EX AREA VASTA 3)

**Gioia Lobbia Gaia Emanuela**

[gaia.gioiallobbia@sanita.marche.it](mailto:gaia.gioiallobbia@sanita.marche.it)

[farmacovigilanzaav3@sanita.marche.it](mailto:farmacovigilanzaav3@sanita.marche.it)

0733-2573782

- AST FERMO (EX AREA VASTA 4)

**Ciuccarelli Fulvia**

[fulvia.ciuccarelli@sanita.marche.it](mailto:fulvia.ciuccarelli@sanita.marche.it)

[farmacovigilanza.av4@sanita.marche.it](mailto:farmacovigilanza.av4@sanita.marche.it)

0734-6252835/284    0734-6252838/2961

- AST ASCOLI PICENO (EX AREA VASTA 5)

**Feliciani Denise**

[denise.feliciani@sanita.marche.it](mailto:denise.feliciani@sanita.marche.it)

[farmacovigilanza.AV5@sanita.marche.it](mailto:farmacovigilanza.AV5@sanita.marche.it)

0736-358859    0736-358294

- AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DELLE MARCHE

**Garzone Angela Maria Felicita**

[angelamariafelicita.garzone@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:angelamariafelicita.garzone@ospedaliriuniti.marche.it)

071-5962975    071-5962980

- INRCA ANCONA

**Napoletano Marianna**

[m.napoletano@inrca.it](mailto:m.napoletano@inrca.it)

071-8003150    071-8003313

In considerazione dell'introduzione da parte di AIFA della figura del Deputy per supportare il RLFV nella gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse e/o farne le sue veci in caso di assenza temporanea, ciascuna Azienda ha provveduto a indicare un secondo nominativo:

<b>STRUTTURA</b>	<b>RLFV</b>	<b>DEPUTY</b>
Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche	Dott.ssa Angela Maria Felicita Garzone	Dott.ssa Silvia Bagagiolo
INRCA	Dott.ssa Marianna Napoletano	Dott. Andrea Fanciulli
AST Pesaro-Urbino	Dott. Eugenio Tempesta	Dott.ssa Ilaria Tommasini
AST Ancona	Dott.ssa Romina Mancini	Dott.ssa Giorgia Palmieri
AST Macerata	Dott.ssa Gaia Gioia Lobbia	Dott.ssa Michela De Meo
AST Fermo	Dott.ssa Fulvia Ciuccarelli	Dott.ssa Sabrina Vannicola
AST Ascoli Piceno	Dott.ssa Denise Feliciani	Dott.ssa Irene Pomilio

## Analisi regionale delle segnalazioni, anno 2022

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 01.01.2022 al 31.12.2022.

Nella Regione Marche, durante l'anno 2022, sono state inserite in RNF n. 963 schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini, registrando un decremento rispetto all'anno precedente (-55,7 %) segnalazioni, dovuto probabilmente a un minor numero di segnalazioni da vaccini Covid19 rispetto a quello registrato nel 2021.

Il tasso di segnalazione regionale (ADR), riferito a 100 mila abitanti, è pari a 65 nel 2022, 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: 1.487.150 \*

N. schede pervenute\*\*: **963**

Tassi di segnalazione: **65 ADR/100.000 abitanti**

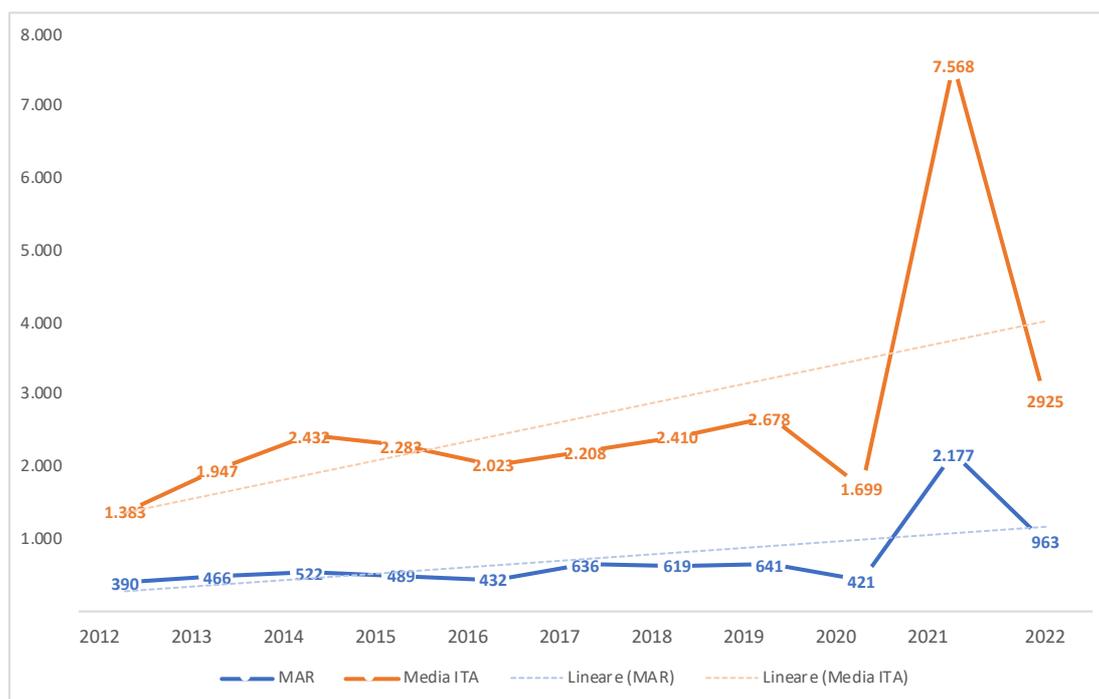
Schede con reazioni gravi: **230 (24%)**

\* Dati Istat al 01.01.2022

\*\*Escluso i casi di letteratura

### ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALEZIONE SPONTANEA

Figura 1 - Andamento temporale delle segnalazioni (2009-2022). Regione Marche e media nazionale



## LA REGIONE MARCHE NEL CONTESTO NAZIONALE

Nelle Marche, in termini percentuali, la variazione del numero di segnalazioni pervenute nel 2022 rispetto al 2021 è di poco inferiore alla media nazionale (-56% Marche vs -61% Italia). Nel decennio 2011-2022, l'incremento regionale risulta +147% mentre quello nazionale +112%.

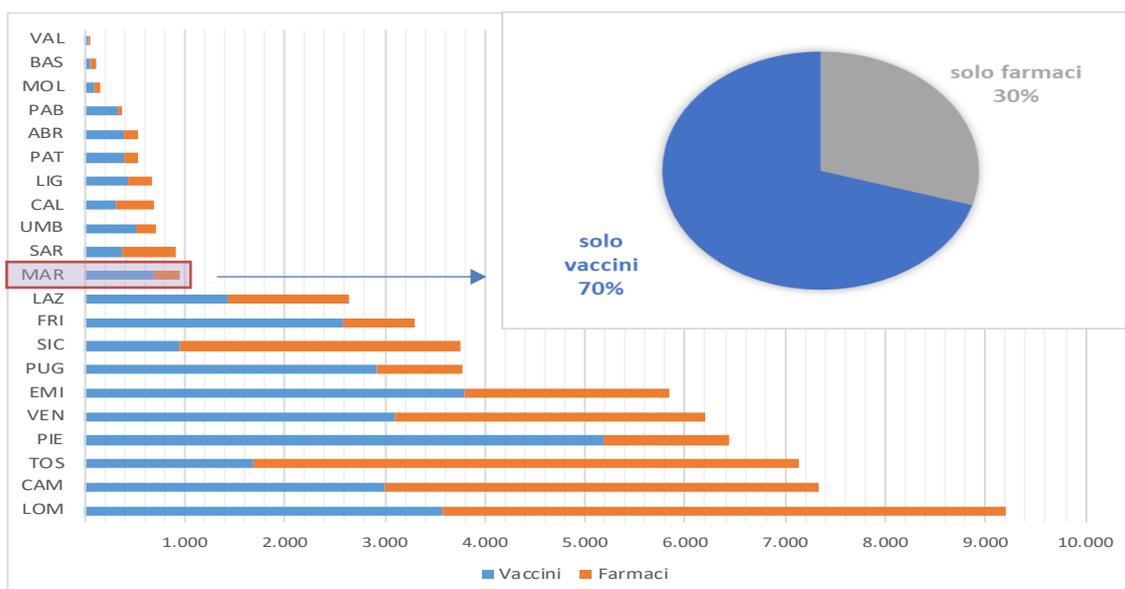
In valore assoluto, il numero totale di segnalazioni è più alto nelle regioni maggiormente popolate, come Lombardia, Campania, Toscana, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna. In termini di tasso rapportato agli abitanti, tuttavia, la graduatoria cambia e si evidenziano le regioni in cui il tasso è relativamente alto, come Friuli-Venezia Giulia. Il tasso delle Marche, seppur elevato, è inferiore rispetto alla media nazionale (104).

**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.% 2012-2022	Var.% 2021-2022
	2021	2022	2021	2022		
Friuli-Venezia Giulia	7920	3299	663,0	276,1	806%	-58%
Toscana	9258	7137	252,7	194,8	61%	-23%
Piemonte	20773	6444	488,0	151,4	207%	-69%
Emilia-Romagna	18967	5862	428,6	132,5	196%	-69%
Campania	14098	7338	250,7	130,5	299%	-48%
Veneto	22020	6196	454,2	127,8	340%	-72%
Provincia Autonoma Trento	1865	543	346,6	100,9	227%	-71%
Puglia	7398	3774	188,6	96,2	187%	-49%
Lombardia	26348	9228	265,0	92,8	-21%	-65%
Umbria	2714	721	316,0	84,0	459%	-73%
Sicilia	6410	3750	132,6	77,6	371%	-41%
Provincia Autonoma Bolzano / Boz	1205	385	225,0	71,9	224%	-68%
Marche	2177	963	146,4	64,8	147%	-56%
Sardegna	3021	918	190,3	57,8	366%	-70%
Molise	878	153	300,5	52,4	512%	-83%
Lazio	8412	2637	147,2	46,1	187%	-69%
Liguria	2113	666	140,0	44,1	228%	-68%
Valle d'Aosta / Vallée d'Aoste	155	54	125,6	43,8	145%	-65%
Abruzzo	1038	541	81,4	42,4	67%	-48%
Calabria	1811	691	97,6	37,2	50%	-62%
Basilicata	343	124	63,4	22,9	-33%	-64%
<b>Totale ITA</b>	<b>158.924</b>	<b>61.424</b>	<b>269,2</b>	<b>104,1</b>	<b>112%</b>	<b>-61%</b>

La quota di segnalazioni riferite a vaccini nel 2022 è preponderante nella Regione Marche (70%). Questa maggiore numerosità è sicuramente imputabile alla campagna vaccinale COVID-19 per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 e al progetto multiregionale “*Vigifarmacovax: Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino*” che ha posto l'attenzione sugli eventi avversi a seguito della vaccinazione dei bambini nei primi due anni di vita. (Figura 2).

**Figura 2 – Segnalazioni riferite a farmaci e vaccini. Ripartizione percentuale per la Regione Marche (anno 2022)**



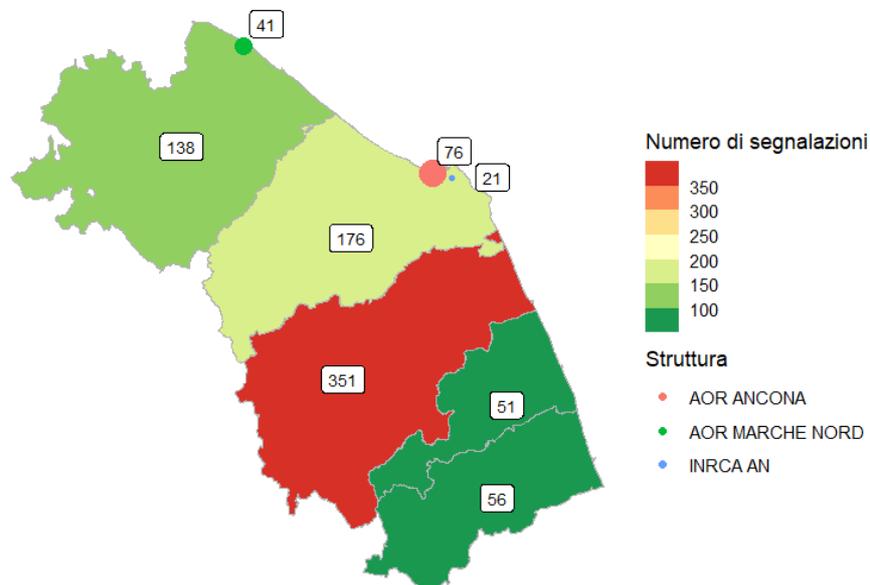
### DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER AREA VASTA E PER AZIENDA OSPEDALIERA

A livello territoriale, all'interno della Regione Marche, il numero di segnalazioni è risultato più elevato nella provincia di Macerata, grazie al lavoro svolto dall'Area Vasta 3. Restano alti i numeri registrati nella provincia di Ancona su cui insistono l'Area Vasta 2, l'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona e l'INRCA. In quest'ultimo caso si evidenzia infatti una inversione di tendenza rispetto alla media regionale con un aumento del 110% rispetto al 2021. Si osservano invece numeri più bassi nelle aree meridionali delle Marche, sia in termini di numero assoluto di segnalazioni inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, sia in termini di tasso di segnalazione, rapportato al numero di abitanti.

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

ASUR	ADR 2021	ADR 2022	Δ%
Area Vasta 1	362	138	-62%
Area Vasta 2	643	176	-73%
Area Vasta 3	388	351	-10%
Area Vasta 4	198	51	-74%
Area Vasta 5	192	56	-71%
<b>TOTALE ASUR</b>	<b>1783</b>	<b>772</b>	<b>-57%</b>
<b>Aziende Ospedaliere</b>			
	<b>ADR 2021</b>	<b>ADR 2022</b>	
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	140	76	-46%
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	168	41	-76%
INRCA Ancona	10	21	110%
<b>TOTALE Aziende Ospedaliere</b>	<b>318</b>	<b>138</b>	<b>-57%</b>
EUDRAVIGILANCE	76	53	-30%
<b>TOTALE Regione Marche</b>	<b>2177</b>	<b>963</b>	<b>-56%</b>

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



## ANALISI PER SESSO ED ETÀ

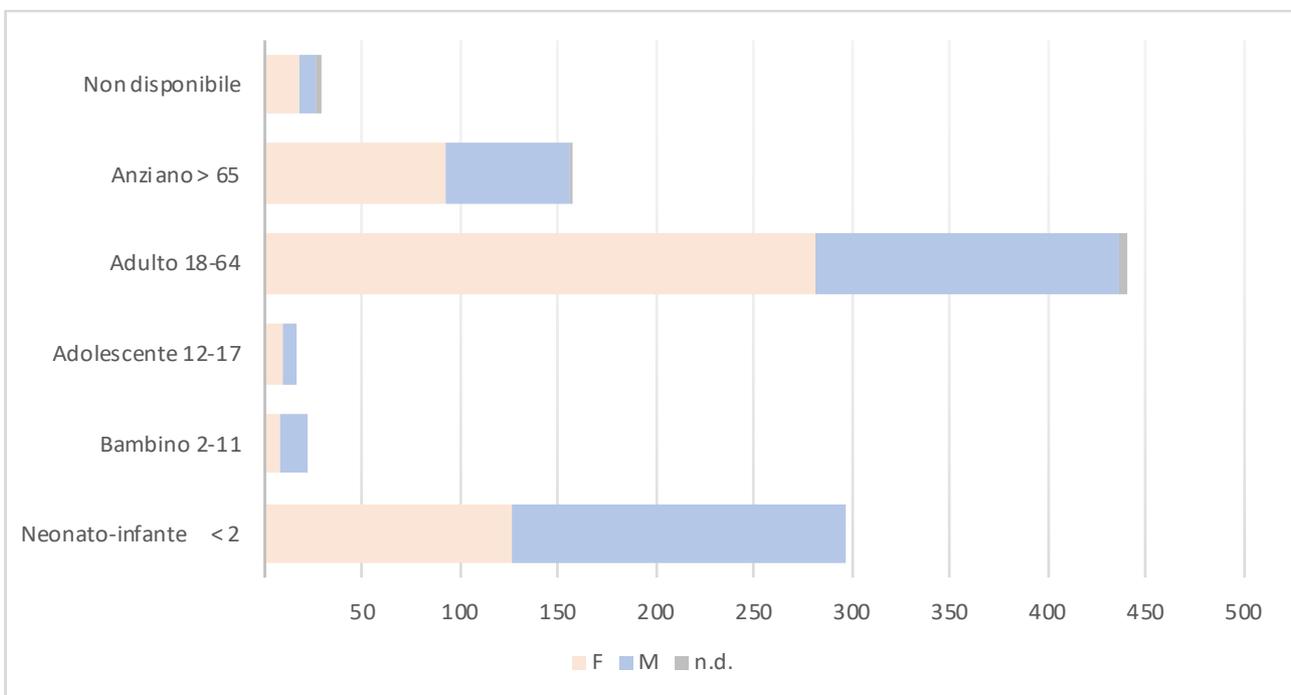
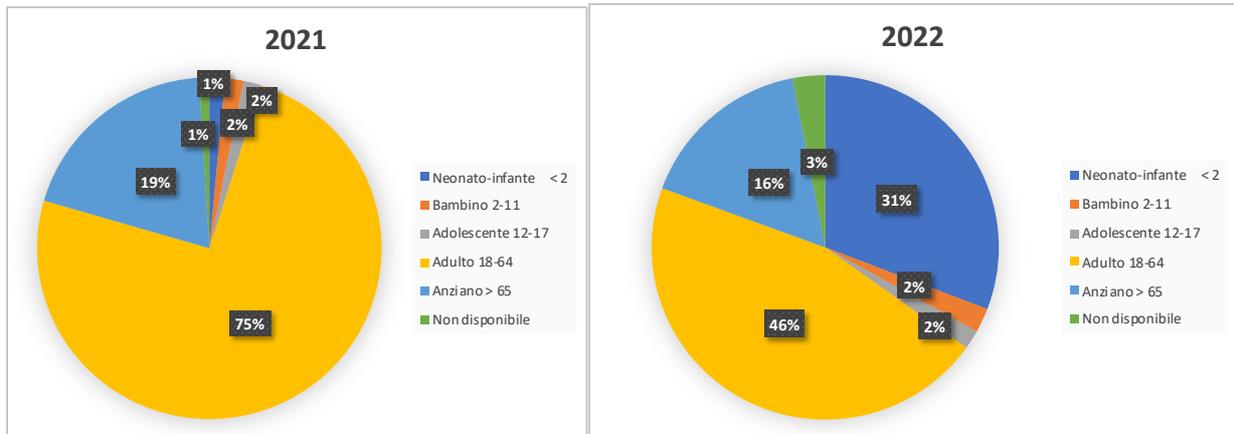
Dall'analisi dei dati relativi al 2022, riportati in Tabella 3 e in Figura 4, si conferma analogamente agli anni precedenti una maggiore frequenza di segnalazione nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni (45,7%). Il maggior numero di segnalazioni riguardante la fascia d'età neonati-infante (30,8%) è dovuto sicuramente al progetto multiregionale di Farmacovigilanza attiva finanziato attraverso i fondi FV 2012-2014 "Vigifarmacovax: Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino" che ha coinvolto nello studio tutti i bambini vaccinati nei primi due anni di vita.

A fronte delle 536 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 419 ADRs relative alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2022 il sesso più suscettibile alle reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Tabella 3 - Confronto 2021/2022 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età

Fascia età (anni)	2021			2022			Totale 2021	Totale 2022	% su tot. 2021	% su tot. 2022
	F	M	n.d.	F	M	n.d.				
Neonato-infante < 2	17	15		126	171		32	297	1,5%	30,8%
Bambino 2-11	20	18		8	14		38	22	1,7%	2,3%
Adolescente 12-17	17	19		10	7		37	17	1,7%	1,8%
Adulto 18-64	1.166	452	7	281	155	4	1.626	440	74,6%	45,7%
Anziano > 65	262	160	3	93	63	2	426	158	19,5%	16,4%
Non disponibile	13	7	1	18	9	2	21	29	1,0%	3,0%
<b>TOTALE</b>	<b>1.495</b>	<b>671</b>	<b>11</b>	<b>536</b>	<b>419</b>	<b>8</b>	<b>2.177</b>	<b>963</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

Figura 4 - 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 2021 e 2022 emerge un decremento in riferimento alla numerosità di schede di segnalazione inserite in RNF da tutte le categorie di segnalatori, tuttavia, è evidente come il numero di segnalazioni pervenute dai pazienti abbia registrato rispetto al precedente anno, una netta

riduzione (-88%) dovuto sicuramente al minor numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini Covid19. Anche nel 2022, i medici si riconfermano la categoria professionale più attiva (593 ADRs).

**Tabella 4 - Confronto 2021/2022 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte**

Segnalatore	2021	2022	Δ%	% su tot. 2021	% su tot. 2022
medico	1013	593	-41%	46,5%	61,6%
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	785	298	-62%	36,1%	30,9%
altro operatore sanitario	205	48	-77%	9,4%	5,0%
farmacista	172	21	-88%	7,9%	2,2%
avvocato	2	3	50%	0,1%	0,3%

## ANALISI PER GRAVITÀ

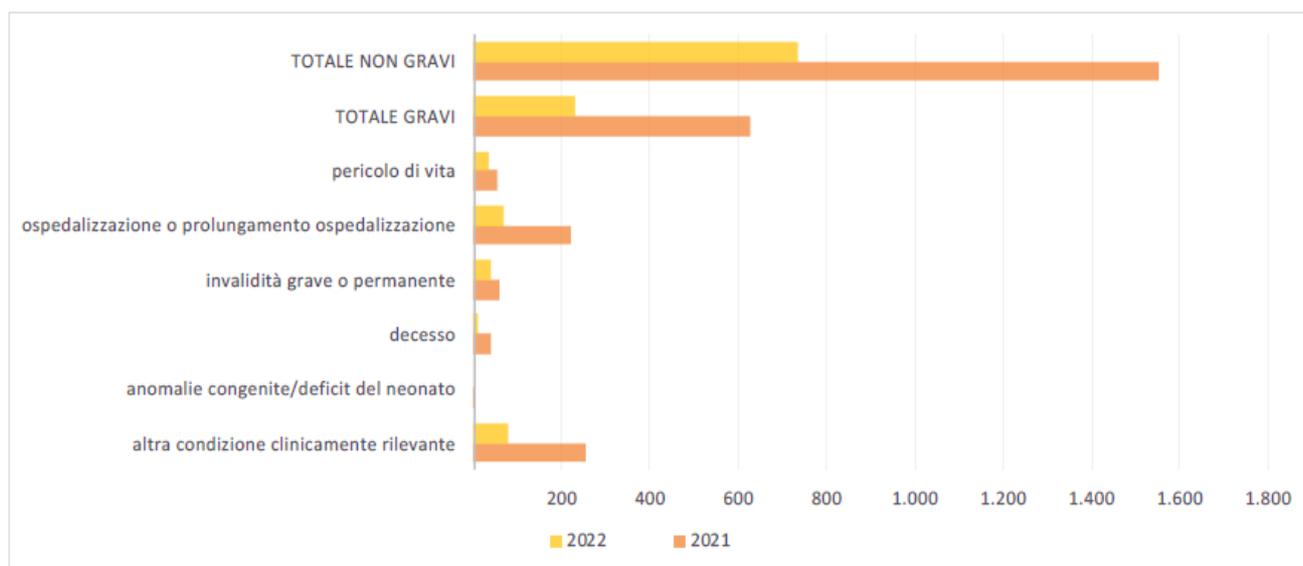
Nel 2022, rispetto all'anno precedente, si registra una diminuzione del 63 % delle ADR gravi e una riduzione del 53% delle ADR non gravi.

**Tabella 5 - Confronto 2021/2022 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità**

GRAVITA'	ADR 2021	ADR 2022	Δ%
Non gravi	1553	733	-53%
Altra condizione clinicamente rilevante	253	78	-69%
anomalie congenite/deficit del neonato	1	0	n.d.
Decesso	38	9	-76%
Invalidità grave o permanente	58	37	-36%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	222	70	-68%
Pericolo di vita	52	36	-31%
<b>TOTALE</b>	<b>624</b>	<b>230</b>	<b>-63%</b>

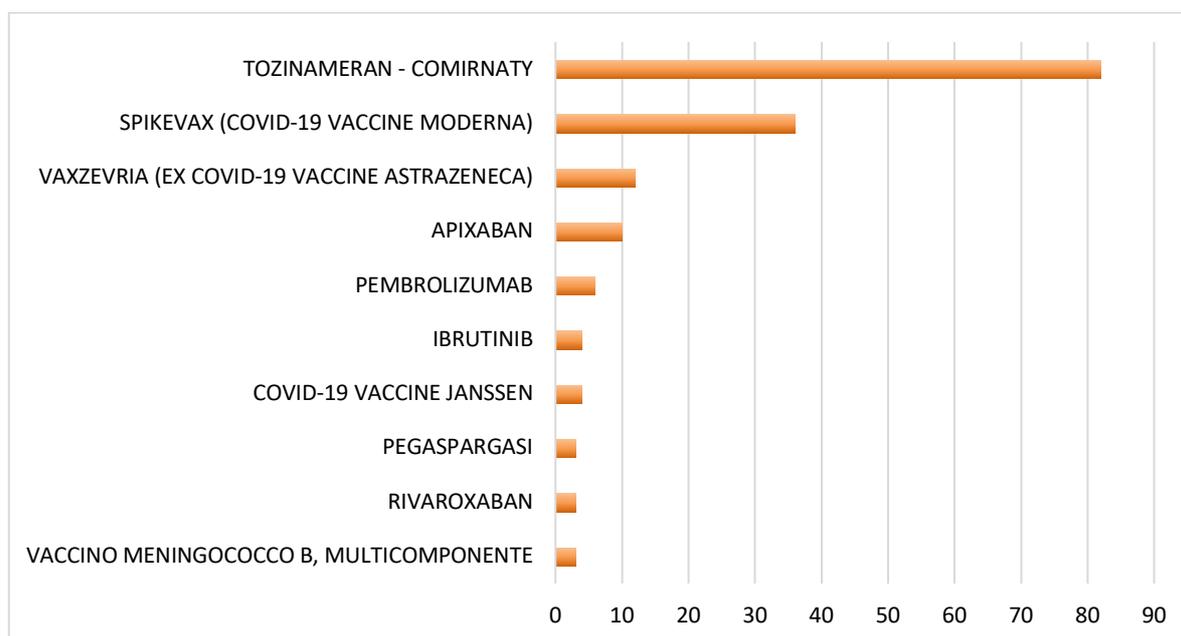
Nel dettaglio, per criterio di gravità, prevalgono le reazioni avverse che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (78 ADRs) e quelle che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (70 ADRs). Si evidenzia un trend decrescente relativo ai decessi (9 ADRs), alle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (36 ADRs) e di quelle aventi come esito invalidità grave o permanente (37 ADRs).

**Figura 5 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità**



Tra i primi 10 medicinali sospetti (ATC V livello) più frequentemente segnalati tra le **reazioni avverse gravi**, 5 sono vaccini, 2 sono anticoagulanti orali:

**Figura 6 - ATC più segnalati (ADRs gravi)**



## REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE

Nell'anno 2022 nella RNF sono state inserite n. 9 schede di segnalazione aventi esito fatale. Escludendo le n.5 schede provenienti da Eudravigilance, su 4 casi, il 75% ha interessato soggetti che hanno ricevuto vaccini COVID19.

**Tabella 6 - ADRs ad esito fatale farmaci e vaccini**

<b>FONTE</b>	<b>ETA'</b>	<b>SESSO</b>	<b>ADR</b>	<b>FARMACO SOSPETTO</b>	<b>ATC</b>	<b>INDICAZIONE TERAPEUTICA</b>
AREA VASTA 2 MARCHE	83	M	Arresto cardiaco	COMIRNATY	J07 - VACCINI	Vaccinazione contro SARS-CoV-2
AREA VASTA 2 MARCHE	55	F	Diarrea; Dispnea; Tosse produttiva; Febbricola;	PAZENIR TECENTRIQ	L01CD01 L01FF05	Chemioterapia Chemioterapia
AREA VASTA 1 MARCHE	61	M	Ischemia cardiaca acuta;	COMIRNATY	J07 - VACCINI	Vaccinazione contro SARS-CoV-2
AREA VASTA 4 MARCHE	91	M	Disfonia; Incapace di camminare; Distasia;	COMIRNATY	J07 - VACCINI	Immunizzazione contro COVID-19
EV	≥65	F	Progressione malattia, Agammaglobulinemia	YESCARTA	L01XX70- ANTINEOPLASTICI	Linfoma diffuso a grandi cellule B
EV	32	M	Sovradosaggio, Insufficienza epatica acuta	TRAZODONE CITALOPRAM PARACETAMOLO	N06AX05 N06AB04 N02BE01	-
EV	15-64	F	Progressione di malattia; Dose saltata; Diminuzione intenzionale di dose	SACITUZUMAB GOVITECAN	L - FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI	Cancro della mammella triplo negativo metastatico
EV	-	-	Progressione di malattia	AXICABTAGENE CILOLEUCEL	L01XX70	Uso di farmaco per indicazione sconosciuta
EV	66	-	Morte, Citopenia, Infezione	AXICABTAGENE CILOLEUCEL	L01XX70	Linfoma follicolare

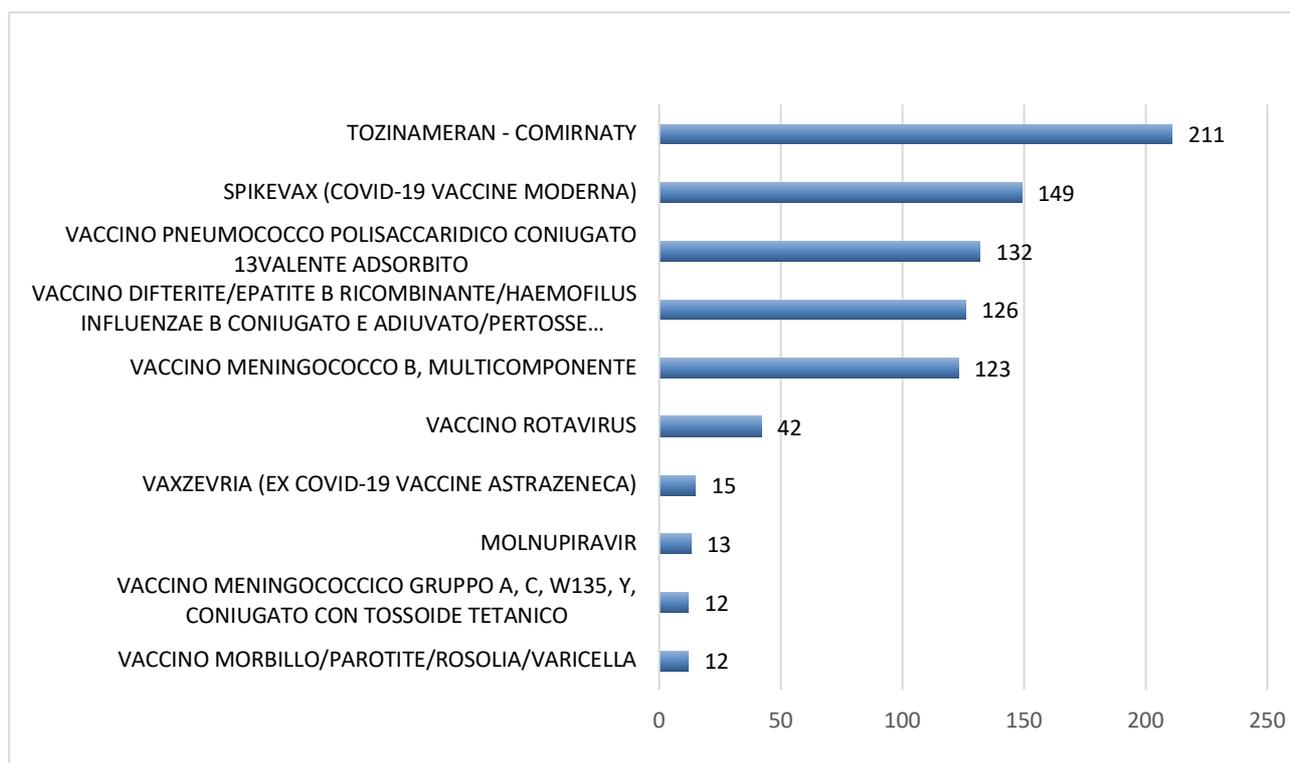
Nel dettaglio, la segnalazione avente esito fatale riferita a farmaci è relativa a una paziente con quadro clinico critico in quanto riportava cancro della mammella metastatico e sopraggiunte complicanze. Il nesso di causalità valutato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) è risultato probabile.

Le segnalazioni riferite a sospette reazioni avverse a vaccini avente esito fatale riguardano pazienti con quadri clinici critici, affetti da patologie pregresse (broncopneumopatia ostruttiva cronica, cardiopatia ischemica cronica non specificata, arteriopatia obliterante periferica, ipertensione, inserzione di pacemaker cardiaco, artrosi deformante, insufficienza renale cronica). I casi riguardano pazienti di sesso maschile e l'età media è 78 anni. Il nesso di causalità valutato con l'algoritmo dell'OMS è risultato non correlabile per tutti e tre i casi.

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

- J07BN01 TOZINAMERAN - COMIRNATY
- J07BN01 SPIKEVAX (COVID-19 VACCINE MODERNA)
- J07AL02 VACCINO PNEUMOCOCCO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO
- J07CA09 VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO
- J07AH09 VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE
- J07BH01 VACCINO ROTAVIRUS
- J07BN02 VAXZEVRIA (EX COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA)
- J05AB18 MOLNUPIRAVIR
- J07AH08 VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO
- J07BD54 VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA

Figura 7 - ATC più segnalati



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2022 sono sintomi clinici molto comuni come piressia, cefalea, orticaria, dolore a un arto.

Figura 8 - MedDRA PT più segnalati

MedDRA PT	2021	2022	% su tot. 2021	% su tot. 2022
Piressia	500	271	7,8%	12,2%
Cefalea	404	72	6,3%	3,2%
Orticaria	71	51	1,1%	2,3%
Dolore a un arto	164	47	2,6%	2,1%
Prurito	78	46	1,2%	2,1%
Eritema	78	43	1,2%	1,9%
Parestesia	89	36	1,4%	1,6%
Diarrea	91	33	1,4%	1,5%
Stanchezza	142	33	2,2%	1,5%
Nausea	156	32	2,4%	1,4%
Irritabilità	6	31	0,1%	1,4%
Dispnea	85	31	1,3%	1,4%
Eruzione cutanea	59	31	0,9%	1,4%
Linfoadenopatia	155	30	2,4%	1,3%
Vomito	91	30	1,4%	1,3%
Astenia	162	28	2,5%	1,3%
Tachicardia	47	27	0,7%	1,2%
Vertigine	81	27	1,3%	1,2%
Dolore toracico	67	24	1,1%	1,1%
Artralgia	205	22	3,2%	1,0%
Pianto	3	21	0,0%	0,9%
Dolore	50	20	0,8%	0,9%

## 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 ( $\geq 9$  molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile,  $< 1$  dubbia).

Per le schede provenienti da Eudravigilance non è richiesto di valutare il nesso di causalità.

Dal 20 giugno 2022, con l'entrata in esercizio della Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza, la valutazione del nesso di causalità è richiesto per ogni coppia farmaco/sospetta reazione avversa manifestata dal paziente anziché una valutazione complessiva per il singolo caso clinico come in precedenza.

Pertanto, dal 1° gennaio 2022 al 20 giugno 2022, è stata effettuata una valutazione complessiva per ogni singola scheda grave. È stata condotta un'analisi su 28 schede, escludendo le 124 AEFI presenti in RNFV (adverse event following immunization) in quanto oggetto di una valutazione separata e le 13 schede non valutabili in quanto ricevute da Eudravigilance.

**Tabella 7 - Causality Assessment - Farmaci**

<b>ESITO VALUTAZIONE</b>	<b>N° schede</b>	<b>% schede/TOT</b>
Molto probabile	0	0%
Probabile	16	57%
Possibile	12	43%
Dubbia	0	0%
<b>TOTALE</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Dal 20 giugno 2022 al 31 dicembre 2022 la valutazione ha interessato, invece, ogni coppia farmaco/reazione avversa. È stata condotta, quindi, un'analisi su 31 schede che escludendo le 19 schede che riportano almeno una coppia AEFI/vaccino grave in quanto oggetto di una valutazione separata e le 16 schede non valutabili provenienti da Eudravigilance.

In dettaglio le coppie analizzate farmaco/reazione avversa grave sono state complessivamente 59.

<b>ESITO VALUTAZIONE</b>	<b>n° coppie farmaco-ADR</b>	<b>% coppie farmaco-ADR /TOT</b>
Molto probabile	0	0
Probabile	22	37%
Possibile	37	63%
Dubbia	0	0
<b>TOTALE</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>

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).

Pertanto, dal 1° gennaio 2022 al 20 giugno 2022, è stata effettuata una valutazione complessiva per ogni singola scheda grave. È stata condotta un'analisi su 7 schede.

Tabella 8 - Causality Assessment - Vaccini

ESITO VALUTAZIONE	N° schede*	% schede*/TOT schede valutate*
Inclassificabile	/	n.d.
Correlabile	4	57%
Non correlabile	3	43%
Indeterminato	/	n.d.
<b>TOTALE</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>
<b>n.d</b>	<b>117</b>	<b>in corso</b>

\*Dal 1° gennaio al 19 giugno 2022

Dal 20 giugno 2022 al 31 dicembre 2022 la valutazione riguardava ogni coppia vaccino/AEFI. In dettaglio le coppie vaccino/AEFI gravi sono state complessivamente 40.

<b>ESITO VALUTAZIONE</b>	<b>n° coppie vaccini-AEFI gravi</b>	<b>% coppie vaccino-AEFI gravi/TOT</b>
Correlabile	6	17%
Non correlabile	27	77%
indeterminato	/	/
inclassificabile	2	6 %
<b>TOTALE</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>
<b>n.d.</b>	<b>5</b>	<b>in corso</b>

#### FOCUS VACCINI COVID19

Il presente focus sulle segnalazioni di reazioni avverse da vaccini COVID-19 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 01.01.2022 al 31.12.2022. I dati sulle segnalazioni sono stati integrati con le rilevazioni dei flussi di somministrazioni vaccinali all'interno della Regione, nello stesso intervallo temporale.

Nella Regione Marche, durante l'anno 2022, sono state inserite in RNF n. 387 schede di segnalazione di reazioni avverse ai vaccini Covid19 su un totale di 734.199 dosi somministrate.

Il tasso di segnalazione è di **0,053%**.

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione anti-COVID-19 sono distinguibili in vaccini monovalenti, generati sulla variante originale del virus Sars-CoV-2 isolato all'inizio della pandemia, e vaccini bivalenti, relativi alla variante originale e a varianti di Omicron isolate successivamente. Di seguito l'elenco dei vaccini attualmente autorizzati:

#### **Monovalenti (sequenza original)**

- Comirnaty (Pfizer/BioNTech), vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020, disponibile nella formulazione pediatrica e per adulti;
- Spikevax (Moderna), vaccino a mRNA autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
- Vaxzevria (AstraZeneca), vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;

- Jcovden, precedentemente denominato COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag), vaccino a vettore virale autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021;
- Nuvaxovid (Novavax), vaccino a subunità proteica ricombinante, inattivato, autorizzato dal 22/12/2021 e utilizzato dal 28/02/2022.
- Valneva (Valneva Austria), vaccino a virus inattivato, adiuvato, indicato per gli adulti di età compresa tra 18 e 50 anni, autorizzato il 26/07/2022 e attualmente non commercializzato.
- VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur), vaccino a subunità proteica ricombinante, adiuvato, indicato come dose di richiamo eterologa per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in adulti che hanno precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a base di mRNA o vettore adenovirale, autorizzato il 17/11/2022 e attualmente non commercializzato.

### **Bivalenti (sequenza original + variante Omicron aggiornata)**

Comirnaty Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;

- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 12/09/2022 e utilizzato dal 23/09/2022;

- Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;

- Spikevax Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 10/11/2022 e utilizzato dal dicembre 2022.

Attualmente, i vaccini monovalenti a mRNA e vettore virale sono indicati per il ciclo primario di vaccinazione, mentre per le dosi booster i vaccini ricombinanti e i vaccini bivalenti, in linea con quanto

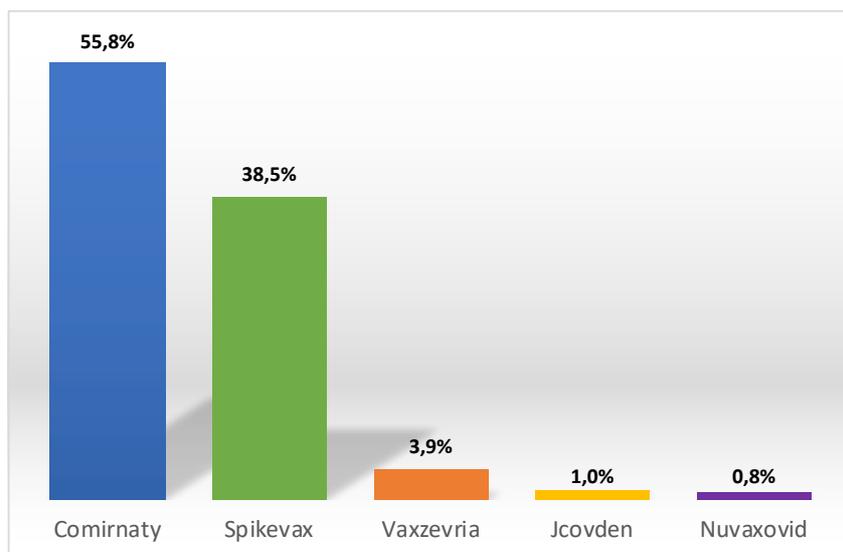
indicato dalle raccomandazioni del Ministero della Salute, disponibili al seguente link:

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?id=255&lingua=italiano>

La distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino (figura 9) è: Comirnaty (55,8%), seguito da Spikevax (38,5%), Vaxzevria (3,9%), Jcovden (1%) e Nuvaxovid (0,8%).

I dati relativi ai vaccini monovalenti e bivalenti sono stati considerati cumulativamente per Comirnaty e Spikevax.

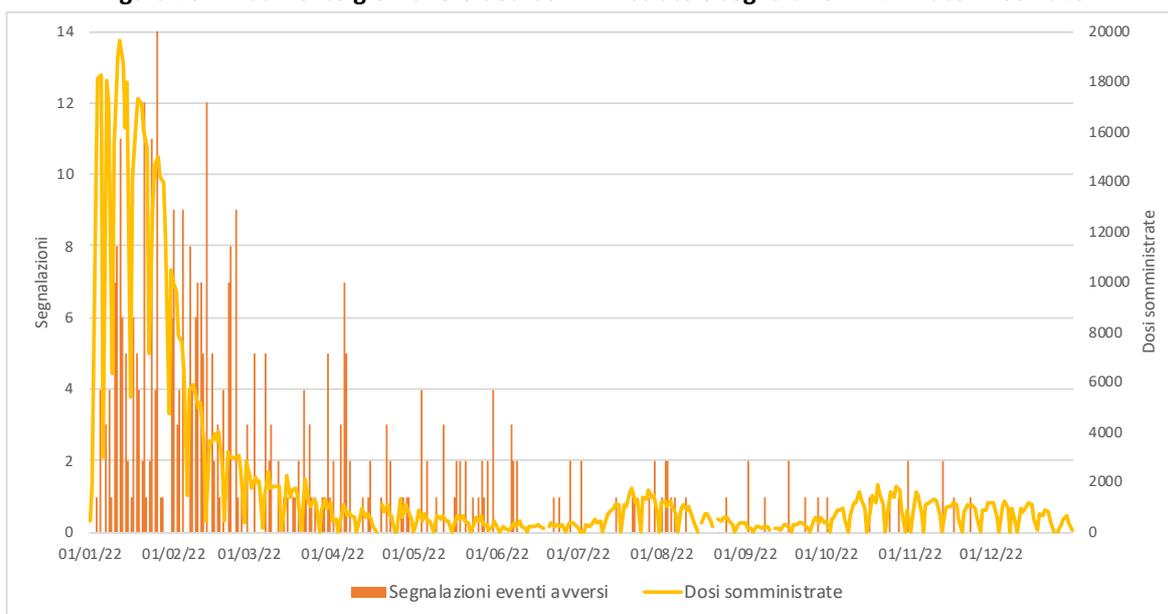
**Figura 9: Segnalazioni ADR vaccini Covid19 per tipologia di vaccino (% su tot. ADR vaccini)**



Dall'analisi del grafico in figura 10 che incrocia i dati giornalieri delle segnalazioni con le dosi somministrate si osservano picchi di segnalazioni ADR nei primi mesi dell'anno seguiti da una progressiva riduzione.

L'andamento complessivo delle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza segue quello del numero totale di dosi somministrate e conferma la progressiva diminuzione delle prime, in maniera pressoché proporzionale al numero delle somministrazioni effettuate.

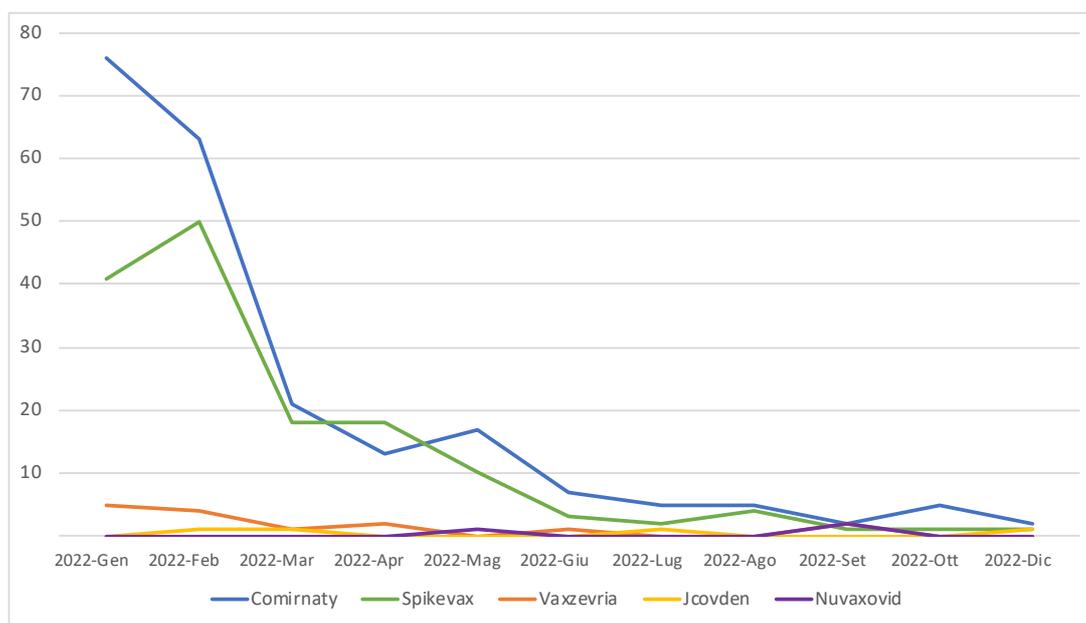
**Figura 10- Andamento giornaliero dosi somministrate e segnalazioni ADR vaccini Covid19**



Dall'andamento mensile delle segnalazioni per tipologia di vaccino (figura 11) si osserva:  
- per Comirnaty un picco nei primi mesi del 2022 seguito da una progressiva riduzione;

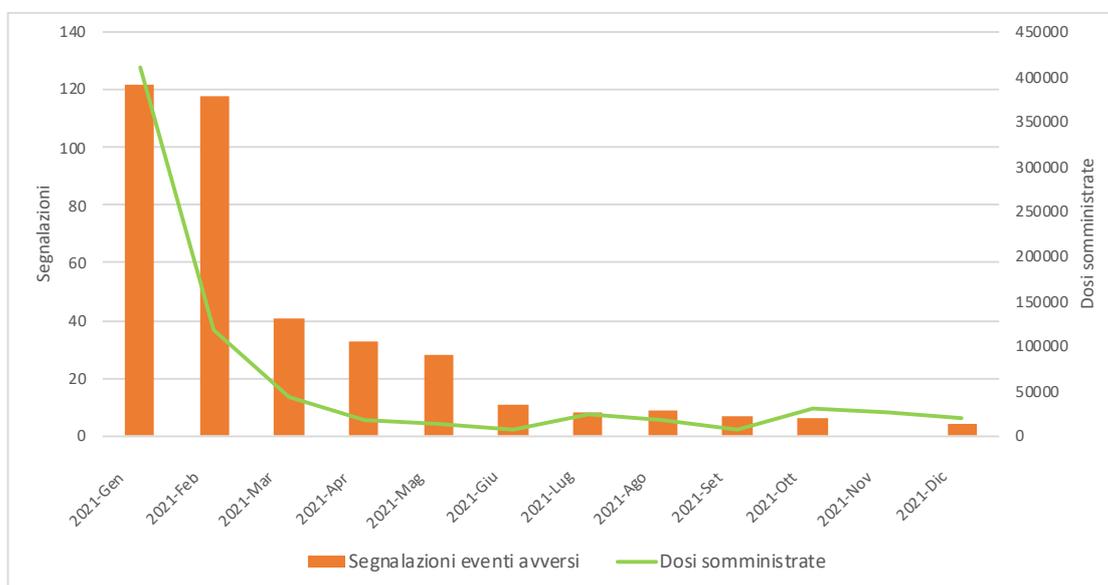
- per Vaxzevria un andamento decrescente; tra l'altro nel 2022 non si sono registrate somministrazioni di questa tipologia di vaccino pertanto le segnalazioni sono da ricondurre a dosi somministrate nell'anno precedente.
- per Spikevax un andamento crescente con un picco nel mese di febbraio 2022, seguito da una progressiva riduzione;
- per il vaccino Janssen un andamento instabile per tutto il periodo;
- per il vaccino Nuvaxovid due lievi picchi a maggio 2022 e settembre 2022 poco significativi dal punto di vista statistico.

**Figura 11 - Andamento mensile segnalazioni ADR per tipologia di vaccino e in relazione alle dosi somministrate**



Rapportando il numero di dosi somministrate alle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini Covid19 (figura 12), si conferma un andamento decrescente.

**Figura 12- Andamento mensile dosi somministrate e segnalazioni ADR vaccini Covid19**



Il tasso di segnalazione è il rapporto tra il numero di segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed il numero di dosi somministrate al momento dell'estrazione dei dati. Può essere espresso in percentuale o per 100 mila dosi somministrate.

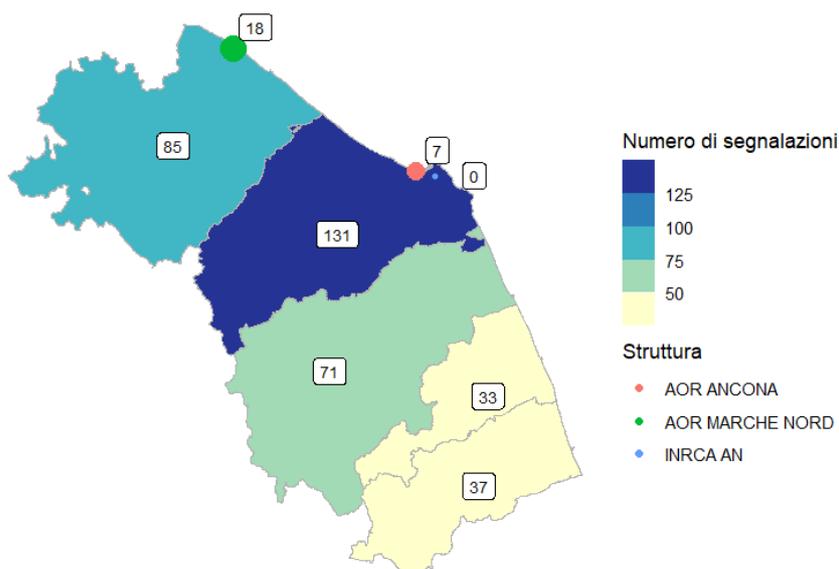
**Tabella 9 – Tasso di segnalazione per tipologia di vaccino**

Vaccino	Dosi somministrate	Segnalazioni totali	Tasso di segnalazione (%)
Comirnaty	428.773	216	0,050%
Spikevax	303.999	149	0,049%
Vaxzevria	N.D.	15	N.D.
Jcovden	10	4	40,00%
Nuvaxovid	1.417	3	-
<b>Totale</b>	<b>734.199</b>	<b>387</b>	<b>0,053%</b>

Il tasso di segnalazione complessivo è pari a 0,05%, rispetto al totale delle dosi somministrate (734.199). Nello specifico, il tasso più alto è raggiunto da Jcovden (40,00%), seguito da Comirnaty (0,050%) e Spikevax (0,049%).

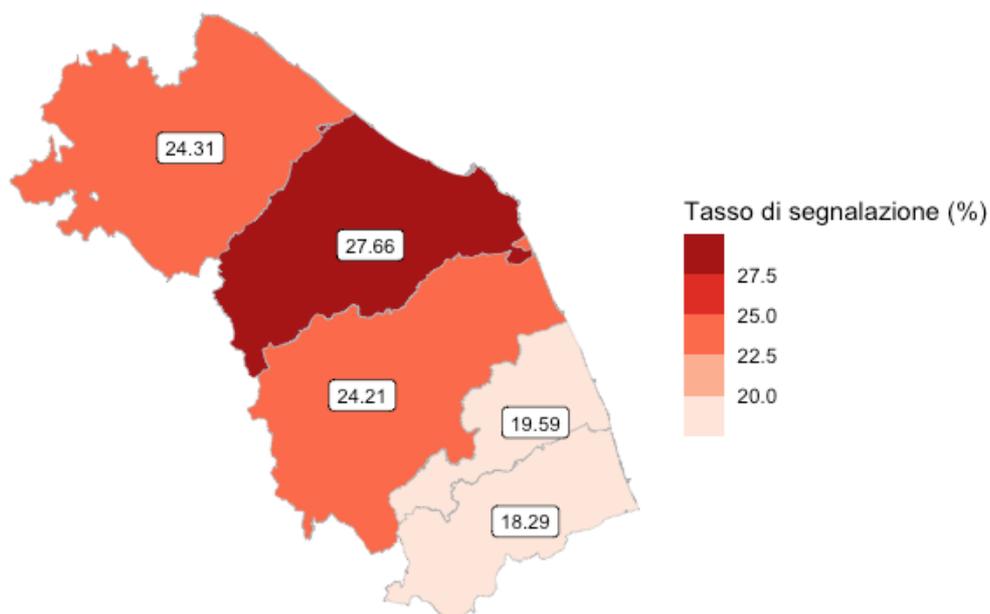
Suddividendo le segnalazioni per Area Vasta e struttura ospedaliera, si osserva che il maggior numero di segnalazioni è stato registrato nell'Area Vasta 2, come riportato nella mappa di Figura 13.

**Figura 13 - Segnalazione ADR per area vasta e struttura**



Fra i vaccini somministrati nelle farmacie, e aggregati per totale di area vasta, emerge un tasso di segnalazione elevato per l'Area vasta 2, seguito dall'Area Vasta 1 e dall'Area Vasta 3 (Figura 14).

**Figura 14– Tasso di segnalazione vaccini (ADR per 100mila ab., totali area vasta)**



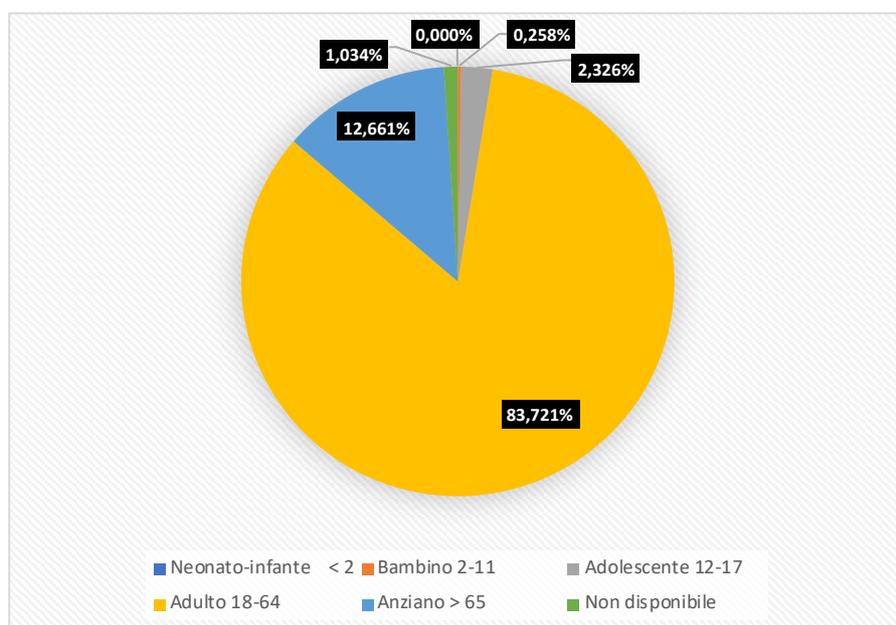
## Distribuzione per età

La distribuzione per fascia di età, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata, è riportata nella tabella 10 e nella figura 15, da cui si evince che il numero di segnalazioni è maggiore nelle fasce di età 18-64 anni (83,72%) e >65 anni (12,66%).

**Tabella 10– Distribuzione segnalazioni per età**

Fascia età (anni)	n° segnalazioni
Neonato-infante < 2	0
Bambino 2-11	1
Adolescente 12-17	9
Adulto 18-64	324
Anziano > 65	49
Non disponibile	4
<b>TOTALE</b>	<b>387</b>

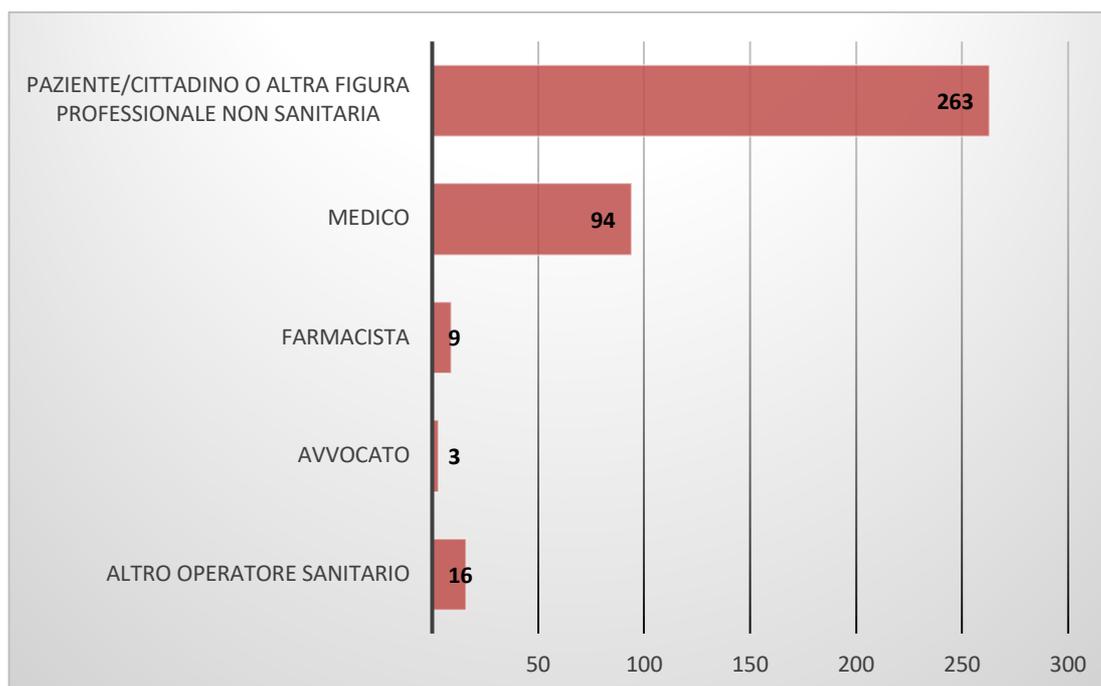
Figura 15- Distribuzione per età delle segnalazioni ADR vaccini Covid19 (%)



### Distribuzione per fonte

Nella figura 16 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. La principale categoria di segnalatori è rappresentata da paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria (263), seguita da medici (94), altro operatore sanitario (16), farmacista (9) e infine avvocato (3).

**Figura 16- Distribuzione per fonte delle segnalazioni ADR vaccini Covid19**



Si evidenzia un buon contributo da parte della categoria paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria (n.263) dovuto ad una maggiore sensibilità da parte del paziente/cittadino in tema di sicurezza dei vaccini Covid19.

### **Distribuzione per gravità**

Con il nuovo formato della segnalazione, in vigore da giugno 2022, la gravità e l'esito non sono più assegnati all'intero caso, ma ad ogni singolo evento riportato all'interno della stessa segnalazione, in maniera tale da caratterizzare in maniera più precisa ogni singolo segno e sintomo che si può osservare dopo una vaccinazione. Per una valutazione più generale della gravità sono state considerate comunque gravi tutte le segnalazioni con almeno un evento avverso riportato come tale. La valutazione dell'esito, invece, non può essere generalizzata.

Il 64,7% (n. 249) delle segnalazioni inserite è riferito a eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 33,9/100.000 dosi somministrate e il 35,3 % (n.136) a eventi avversi gravi, con un tasso di segnalazione di 18,5 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione.

Nella tabella 11 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per gravità, con il dettaglio del criterio di gravità per le reazioni gravi relative a tutti i vaccini Covid19. Nell'11,7 % viene riportato grave per la presenza di una condizione clinicamente rilevante. I casi che riportano il decesso sono stati 3 ed il decesso è stato valutato non correlabile al vaccino.

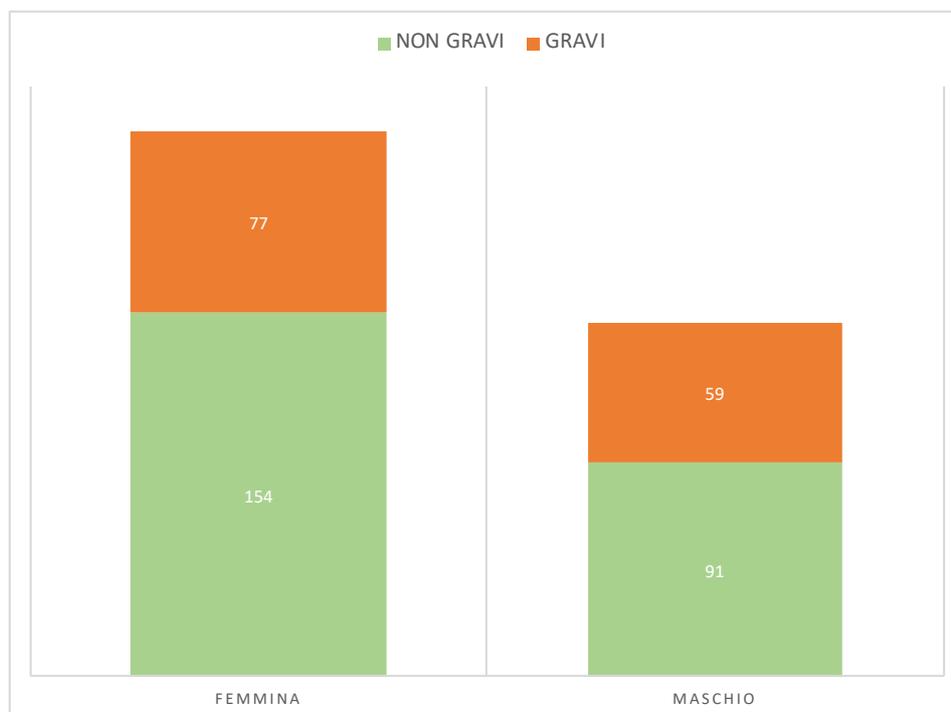
In n.2 segnalazioni il criterio di gravità non è definito.

**Tabella 11– Distribuzione segnalazioni per criterio di gravità**

GRAVITA'	ADR VACCINI COVID19	% ADR VACCINI COVID19
Non gravi	249	64,7%
Altra condizione clinicamente rilevante	45	11,7%
anomalie congenite/deficit del neonato	-	-
Decesso	3	0,8%
Invalidità grave o permanente	37	9,6%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	31	8,1%
Pericolo di vita	20	5,2%
<b>TOTALE</b>	<b>385</b>	100,0%

Nel caso delle reazioni gravi la maggior parte riguardano pazienti di sesso femminile (n. 77) mentre n.59 sono riferite a pazienti di sesso maschile (in n.4 segnalazioni non è definito il sesso del paziente).

**Figura 17- Distribuzione delle segnalazioni per gravità e sesso**



## **Reazioni avverse ad esito fatale**

Sono state inserite n.3 schede ad esito fatale (0,41 eventi con esito fatale segnalati ogni 100.000 dosi somministrate). Nel 67% dei casi, il segnalatore è il cittadino mentre nel 33% è medico. La totalità delle segnalazioni di decesso riguardano pazienti uomini con pluripatologie pregresse. L'età media è di 79 anni. Il vaccino Comirnaty è indicato come farmaco sospetto in tutte e 3 le segnalazioni; il 67% dei casi veniva segnalato successivamente alla somministrazione della 2° dose mentre il restante 33% dei casi a seguito della 3° dose (1° dose booster). Nel 33% dei casi il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è compreso tra 0 e 14 giorni e con intervallo maggiore di 14 giorni il 67%.

Il nesso di causalità valutato con l'algoritmo dell'OMS è risultato non correlabile per tutte le segnalazioni valutate e tutti i casi sono stati portati all'attenzione di AIFA.

<b>VACCINO</b>	<b>Casi fatali</b>	<b>Tasso per 100.000 dosi somministrate</b>
COMIRNATY	3	0,41

## Conclusioni

Nell'anno 2022 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 2022 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza n. 963 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 65 ADRs/100.000 abitanti consentendo, pertanto, il netto superamento del gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 ADRs/100.000). Tuttavia osserviamo una riduzione del 55,7% a seguito di una minore attività di segnalazione dei vaccini contro il Covid19 in linea con il calo registrato a livello nazionale (-61%).

Per l'anno 2022 il CRFV ha condotto la valutazione del nesso di causalità tra esposizione al farmaco o al vaccino e comparsa dell'evento avverso per la quasi totalità delle ADRs gravi da farmaci mentre è riuscito a valutare soltanto un modesto numero delle segnalazioni 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, ai quali è richiesto un impegno maggiore rispetto agli anni precedenti alla luce della revisione delle procedure operative AIFA e all'introduzione della nuova rete di farmacovigilanza.

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.