

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



ANNO 2019

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

*Luigi Patregnanì
Antea Maria Pía Mangano
Elisa Antonicelli
Margherita Lallí*



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 2019	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	12
Causality assessment	14
CAUSALITY ASSESSMENT DEI FARMACI	14
CAUSALITY ASSESSMENT DEI VACCINI	15
Conclusioni	17

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.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. L'attuale assetto istituzionale e organizzativo del CRFV Marche è stato definito con il Decreto del Dirigente della P.F. Assistenza Farmaceutica n.1/ASF del 23/01/2020, 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;
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.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 071-5964708/2980

- INRCA ANCONA

Napoletano Marianna

m.napoletano@inrca.it

071-8003150 071-8003313

Analisi della segnalazione regionale anno 2019

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 01.01.2019 al 31.12.2019.

Nella Regione Marche, durante l'anno 2019, sono state inserite in RNF n. 642 schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini, registrando un leggero aumento rispetto all'anno precedente (619) e raggiungendo il più elevato numero di schede inserite nell'ultimo decennio. Il tasso di segnalazione risulta nettamente superiore al gold standard per un sistema di farmacovigilanza di qualità (30 segnalazioni di ADR/100.000 abitanti).

DATI DI SINTESI

Popolazione: **1.525.271***

N. schede pervenute** : **642**

Tassi di segnalazione: **42 ADR/100.000 abitanti**

Schede con reazioni gravi: **197 (31%)**

* Dati Istat al 01.01.2019

**Escluso i casi di letteratura

ANDAMENTO TEMPORALE DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Figura 1 - Andamento temporale delle segnalazioni (2009-2019)

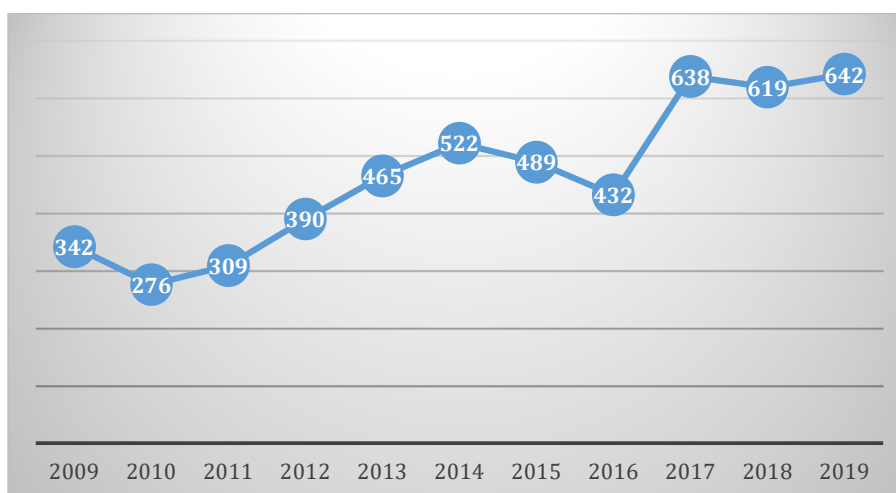
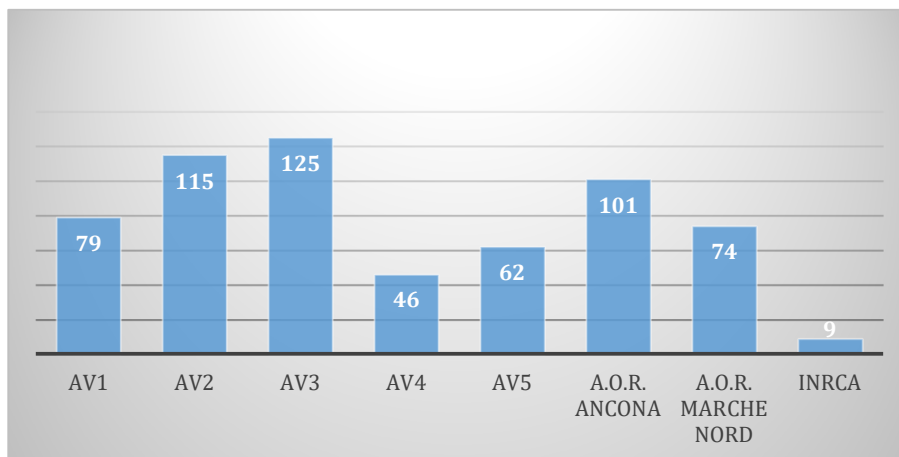


Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni per Area Vasta e per Azienda Ospedaliera

ASUR	ADR 2018	ADR 2019	Δ%
Area Vasta 1	47	79	+68%
Area Vasta 2	104	115	+11%
Area Vasta 3	165	125	-24%
Area Vasta 4	39	46	+18%
Area Vasta 5	67	62	-8%
N.D.	30	31	+3%
TOTALE ASUR	452	458	+1%
Aziende Ospedaliere	ADR 2018	ADR 2019	Δ%
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	87	101	+16%
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	67	74	+10%
INRCA Ancona	13	9	-31%
TOTALE Aziende Ospedaliere	167	184	+10%
TOTALE Regione Marche	619	642	+4%

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



Dall'analisi dei dati relativi al 2019, 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 (42%) e nella popolazione anziana (36%) per le quali si segnala un trend crescente rispetto al 2018. Inoltre si registra una diminuzione del numero di segnalazioni, relative alla classe di età neonato-infante, rispetto all'anno precedente.

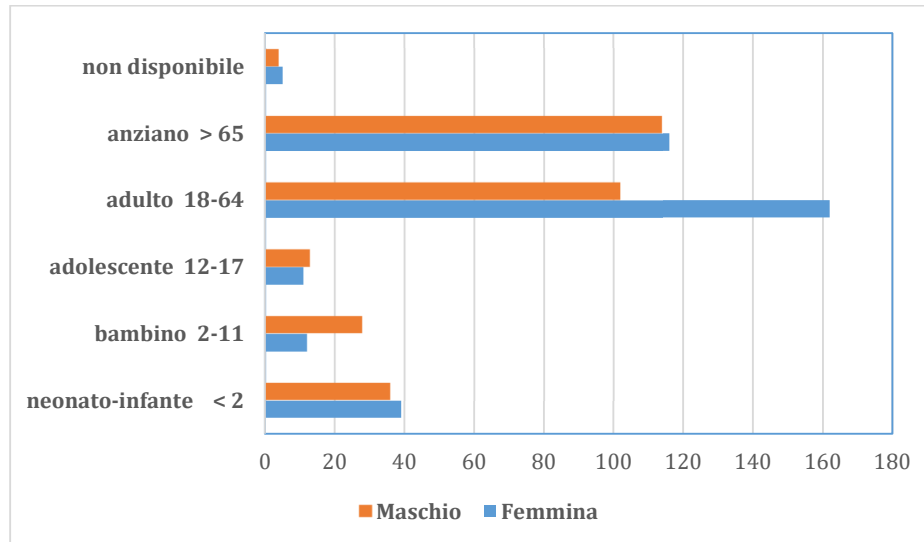
A fronte delle 345 ADRs relative alla popolazione femminile contro le 297 ADRs correlate alla popolazione maschile, le donne si confermano anche nel 2019 il sesso maggiormente colpito da reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Tabella 2 - Confronto 2018/2019 - Distribuzione delle segnalazioni per fascia d'età

2019		
Fascia età (anni)	F	M
neonato-infante < 2	39	36
bambino 2-11	12	28
adolescente 12-17	11	13
adulto 18-64	162	102
anziano > 65	116	114
non disponibile	5	4
TOTALE	345	297

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni		% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2018	2019	2018	2019
<2	132	75	21%	12%
2-11	44	40	7%	6%
12-17	16	24	3%	4%
18-64	224	264	36%	42%
>65	190	230	31%	36%
Totale	606	633	100%	100%
ND	13	9		

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



ANALISI PER FONTE

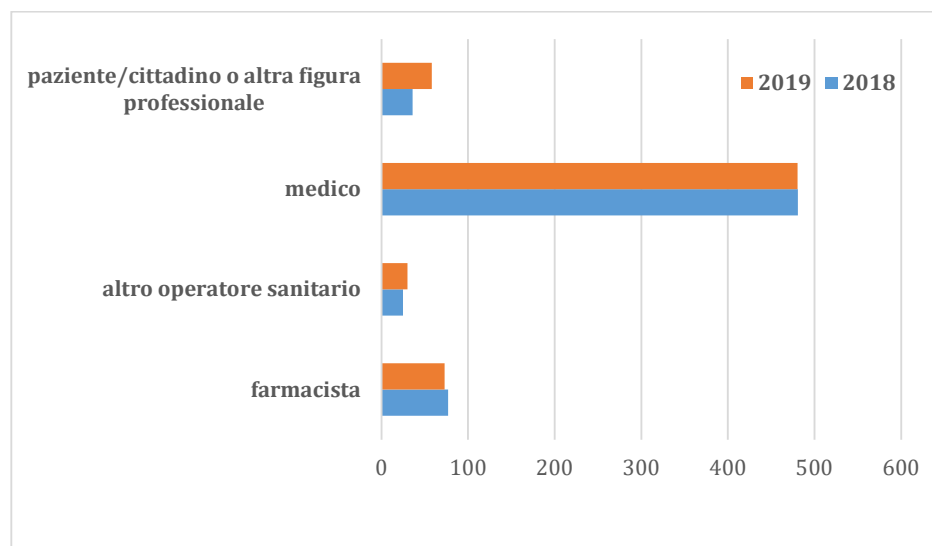
Rispetto agli anni precedenti, l'aggiornamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ha imposto una semplificazione delle fonti di segnalazione, pertanto si assiste ad una classificazione per categorie professionali senza specificazioni sulla qualifica. La categoria "medico" comprende i medici 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 sono più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADRs alle autorità nazionali competenti, ma le trasmettono direttamente ad Eudravigilance che, attraverso la funzione di "re-routing", le inoltra alle autorità nazionali competenti.

Dal confronto tra 2018 e 2019 emerge una distribuzione di frequenza con numeri crescenti per le categorie "Altro operatore sanitario" e "Paziente/cittadino o altra figura professionale" mentre si osserva un leggero decremento nelle categorie "Farmacista" e "Medico". Anche nel 2019 si riconferma che il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici (480 ADRs).

Tabella 3 - Confronto 2018/2019 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte

	ADR 2018	ADR 2019	Δ%
Farmacista	77	74	-5%
Altro operatore sanitario	25	30	+20%
Medico	481	480	-0,2%
Paziente/cittadino o altra figura professionale	36	58	+61%

Figura 4 - Distribuzione delle segnalazioni per fonte



ANALISI PER GRAVITÀ

Nel 2019, rispetto all'anno precedente, si registra un aumento del 31% delle ADR gravi e un decremento del 4% delle ADR non gravi, a fronte di una riduzione del 64% delle segnalazioni con gravità non definita.

Tabella 4 - Confronto 2018/2019 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità

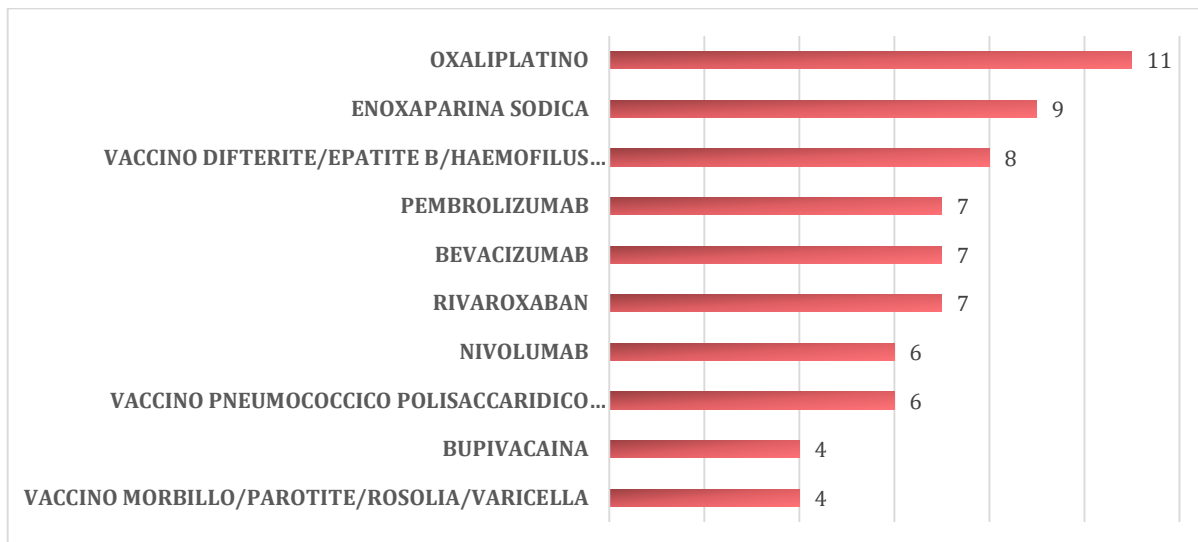
GRAVITA'	ADR 2018	ADR 2019	Δ%
Non gravi	453	436	-4%
Non disponibile	14	9	-64%
Altra condizione clinicamente rilevante	35	40	+20%
Decesso	6	13	+167%
Invalidità grave o permanente	10	10	0%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	87	106	+23%
Pericolo di vita	14	25	+79%
TOTALE	152	197	+31%

Nel dettaglio, per criterio di gravità, prevalgono le reazioni avverse che hanno provocato o che prolungano l'ospedalizzazione del paziente (106 ADRs) e le reazioni che hanno comportato gravi conseguenze cliniche (40 ADRs). Si evidenzia un trend decrescente dei decessi (13 ADRs) e delle reazioni avverse pericolose per la vita del paziente (25 ADRs), mentre il numero delle reazioni aventi come esito invalidità grave o permanente risulta invariato (10 ADRs).

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

L01XA03	OXALIPLATINO
B01AB05	ENOXAPARINA SODICA
J07CA09	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B/HAEMOFILUS INFLUENZAE B/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO
L01XC18	PEMBROLIZUMAB
L01XC07	BEVACIZUMAB
B01AF01	RIVAROXABAN
L01XC17	NIVOLUMAB
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO
N01BB01	BUPIVACAINA
J07BD54	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA

Figura 5 - ATC più segnalati (ADRs gravi)



REAZIONI AVVERSE AD ESITO FATALE

Nel 2019, dei 13 casi di reazioni avverse ad esito fatale, 9 hanno riguardato la popolazione maschile e 4 quella femminile, con un'età media di insorgenza di 65 anni. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di pazienti con quadri clinici critici, affetti da patologie tumorali (tumore del polmone, tumore gastrico, tumore del colon). Tuttavia emerge anche un basso profilo di tollerabilità della classe farmacologica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), poiché il loro uso può aver contribuito a 3 dei casi di decesso segnalati.

Tabella 5 - ADRs ad esito fatale

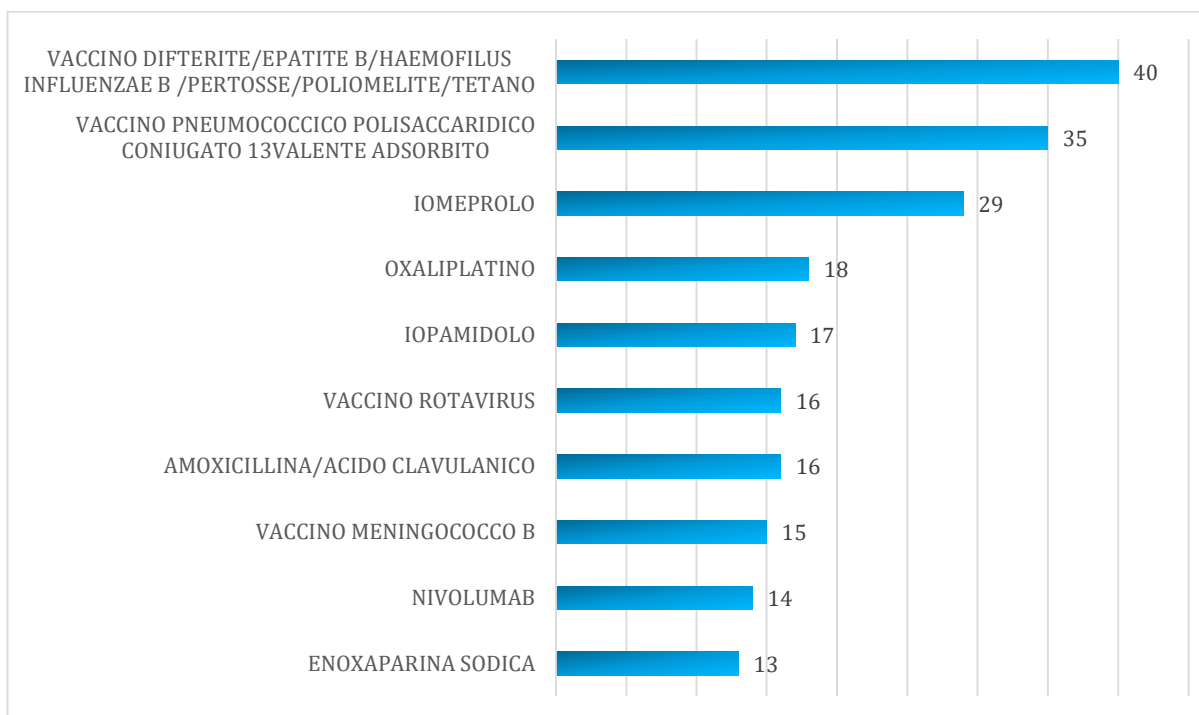
FONTE	ETA'	SESSO	ADR	FARMACO SOSPETTO	ATC	INDICAZIONE TERAPEUTICA
A.O.R Ancona	66	M	Morte improvvisa	Avastin, Fluorouracile	L01XC07, L01BC02	Cancro del colon metastatico
A.O.R Ancona	72	M	Morte improvvisa	Avastin, Fluorouracile	L01XC07, L01BC02	Cancro del colon rettosigmoideo IV stadio
A.O.R. Marche Nord	55	M	Morte improvvisa	Iclusig	L01XE24	Leucemia mieloide cronica
Area Vasta 2	89	M	Rettorragia	Pradaxa	B01AE07	Fibrillazione atriale
Area Vasta 2	86	F	Insufficienza epatica acuta, anemia, blocco atrio-ventricolare, ipercalcemia, insufficienza renale	Xarelto, Isoptin	B01AF01, C08DA01	Fibrillazione atriale recidivante
Area Vasta 2	27	M	Shock anafilattico, arresto cardiaco	Fidato	J01DD04	Dolore orofaringeo
Area Vasta 3	88	M	Ascite, astenia, confusione, funzione epatica diminuita, vertigine	Epclusa, Ribavirina	J05AP55, J05AB04	Cirrosi epatica
Area Vasta 4	83	M	Arresto cardiaco	Ultravist	V08AB05	Tomografia computerizzata
Area Vasta 4	58	M	Astenia, confusione mentale, ipercalcemia, iperleucocitosi	Tecentriq	L01XC32	Carcinoma a cellule squamose del polmone
Area Vasta 5	44	F	Insufficienza respiratoria acuta	Cyramza	L01XC21	Carcinoma gastrico avanzato
Area Vasta 5	48	F	Insufficienza respiratoria acuta	Cyramza	L01XC21	Carcinoma gastrico avanzato
Area Vasta 5	79	F	Emorragia cerebrale	Eliquis	B01AF02	Fibrillazione atriale
Area Vasta 5	57	M	Dolore addominale	Oxaliplatino, Docetaxel e Calcio levofolinato	L01XA03, L01CD02, V03AF04	Adenocarcinoma gastrico

ANALISI PER FREQUENZA DI SEGNALAZIONE

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

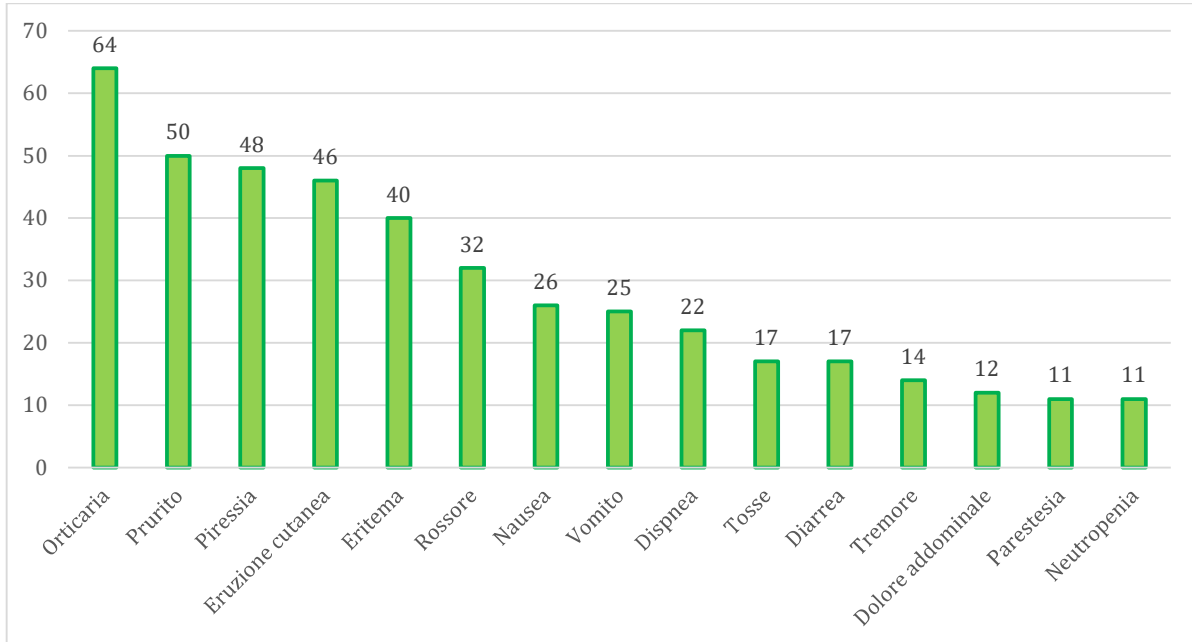
J07CA09	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B/HAEMOFILUS INFLUENZAE B C/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO
J07AL02	VACCINO PNEUMOCOCCICO
V08AB10	IOMEPROLO
L01XA03	OXALIPLATINO
V08AB04	IOPAMIDOLO
J07BH01	VACCINO ROTAVIRUS
J01CR02	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO
J07AH09	VACCINO MENINGOCOCCO B
L01XC17	NIVOLUMAB
B01AB05	ENOXAPARINA SODICA

Figura 6 - ATC più segnalati



In termini di MedDRA PT, le reazioni avverse più segnalate nel 2019 sono sintomi clinici molto comuni come piressia, prurito, nausea 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 2019 su 197 ADR gravi è stata condotta un'analisi di 158 schede, escludendo le 24 AEFI presenti in RNFV (adverse event following immunization) in quanto oggetto di una valutazione separata e le 15 schede non valutabili in quanto inserite su Eudravigilance.

Tabella 6 - Causality Assessment - Farmaci

ESITO VALUTAZIONE	N° schede	% schede/TOT
Molto probabile	0	0%
Probabile	83	53%
Possibile	62	39%
Dubbia	13	8%
TOTALE	158	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	3	12,5%
Correlabile	9	37,5%
Non correlabile	12	50%
Indeterminato	0	0%
TOTALE	24	100%

A titolo esemplificativo si riporta un case report che evidenzia l'importanza delle attività svolte dal CRFV, in particolare il ruolo di coordinamento tra le strutture centrali e locali, in un'ottica di monitoraggio efficiente e continuativo in materia di sicurezza di farmaci e vaccini.

CASE REPORT: IL RUOLO DI COORDINAMENTO DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA IN UN CASO DI DECESSO DA SHOCK ANAFILATTICO

I Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) costituiscono un elemento essenziale per il funzionamento del sistema nazionale di farmacovigilanza e il nodo di collegamento tra le strutture centrali e locali. I CRFV mantengono contatti con i Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV) e gli altri operatori sanitari, coordinandone le attività e promuovendo la raccolta e l'inserimento delle informazioni necessarie a garantire la qualità e l'attendibilità delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci.

Il 07/03/2019 alle ore 15:15 giunge al Pronto Soccorso il signor DN di anni 27 per arresto cardiocircolatorio in seguito a shock anafilattico causato da Fidato® (1 g i.m.). Vengono effettuati: esami ematochimici, emogas analisi, TAC encefalo, visita cardiologica. Nel corso della degenza vengono somministrati: cortisonici, bicarbonato, ranitidina, Trimeton®, adrenalina e noradrenalina, midazolam e remifentanil, 4 unità di plasma e fibrinogeno. Per mancanza di posti letto il paziente sedato e ventilato meccanicamente, viene trasferito alle ore 22:45 alla Rianimazione di una struttura ospedaliera limitrofa. Nonostante il trattamento farmacologico (Cordarone®, Lasix®, mannitolo) si assiste al progressivo peggioramento del quadro clinico per sopraggiunta fibrillazione atriale, insufficienza renale acuta ed edema cerebrale. Il paziente è deceduto il 09/03/2019.

La segnalazione effettuata dalla sorella del paziente deceduto tramite Vigifarmaco il 10/04/2019 è stata validata dal RLFV il 16/04/2019. L'invio della segnalazione in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) è avvenuto il 26/04/2019, in ritardo rispetto ai tempi previsti dal DM 30/04/2015. Il CRFV ha ritenuto opportuno coinvolgere entrambe le strutture ospedaliere, richiedendo ai rispettivi RLFV di acquisire una relazione clinica dettagliata sul caso. Le relazioni pervenute dopo numerosi solleciti, in data 09/05/2019 e 15/05/2019, sono state allegate alla scheda di segnalazione. L'ultimo aggiornamento sul caso eseguito dal CRFV risale al 18/06/2019 per la valutazione del nesso di causalità con Algoritmo di Naranjo (esito: possibile).

Quanto sopra esposto, evidenzia l'importanza dell'attività del CRFV relativamente al coordinamento e supporto dei RLFV nella gestione delle segnalazioni. Emerge una seria diffidenza degli operatori sanitari a relazionare in merito a casi di decesso: a fronte di una rigida normativa statale in materia, sembra prevalere il timore di ripercussioni legali. Si rileva che il caso clinico, riportato dai media prima della registrazione in RNF, sia stato segnalato dal cittadino piuttosto che dagli operatori sanitari direttamente coinvolti e che entrambe le strutture si siano dimostrate negligenti per intempestiva segnalazione di reazione avversa. Il farmaco oggetto della segnalazione, andrebbe impiegato con maggiore cautela, sotto stretta osservazione delle indicazioni terapeutiche.

Conclusioni

Nell'anno 2019 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 2019 sono state inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 642 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADRs), pari ad un tasso di segnalazione di 42 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 2019 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.