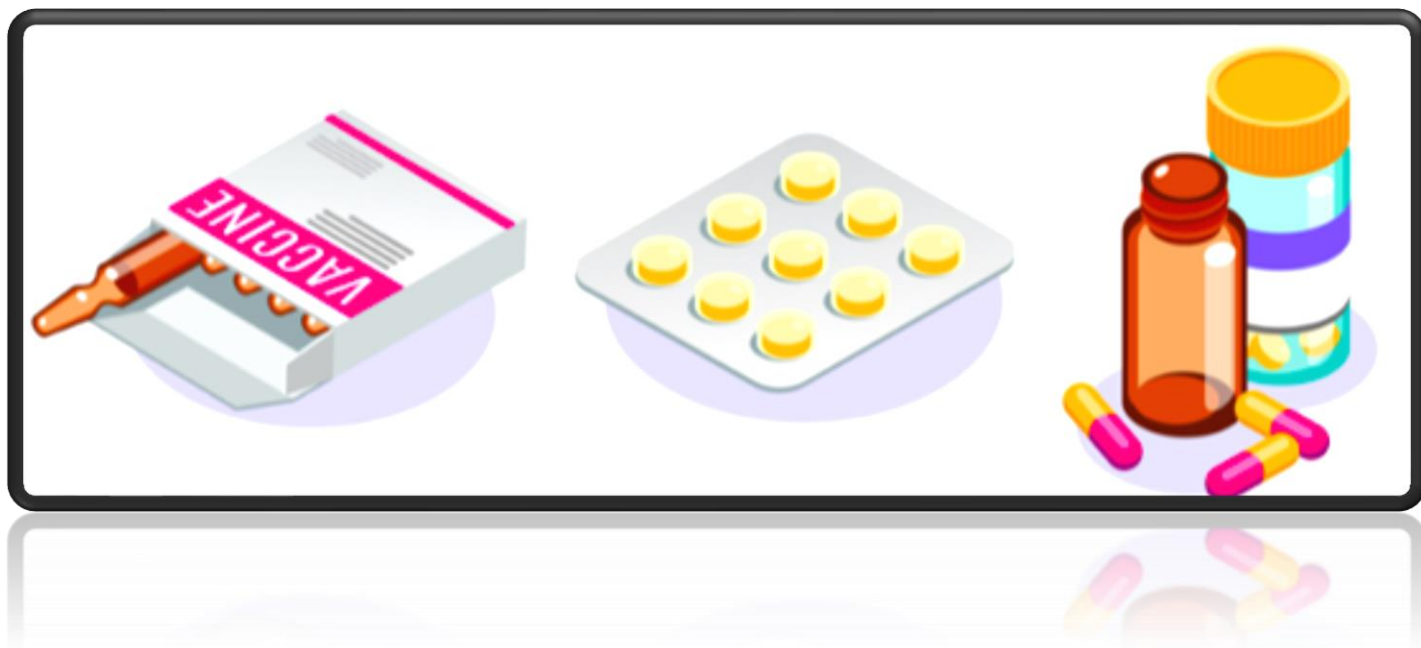


***Rapporto delle attività di
Farmacovigilanza
nella Regione Emilia-Romagna
anno 2020***



A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna
e-mail: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (CRFV) – aggiornato a settembre 2021

Ester Sapigni - Responsabile CRFV – Servizio Assistenza territoriale

Giulio Matteo -Referente Vaccinovigilanza - Servizio regionale Prevenzione collettiva e Sanità pubblica

Gian Luigi Belloli –Servizio regionale Prevenzione collettiva e Sanità pubblica

Maria Giulia Gatti –Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio – Dipartimento Sanità Pubblica AUSL Modena

Anna Maria Potenza – Servizio Assistenza territoriale

Debora Podetti – Servizio Assistenza territoriale

Victoria Nikitina – Servizio Assistenza territoriale

Rita Ricciardelli - Servizio Assistenza territoriale

Silvia Croce - Servizio Assistenza territoriale

Nazanin Mogheiseh - Servizio Assistenza territoriale

Delia Furio – Servizio ICT, tecnologie e strutture sanitarie

Domenico Motola - Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

Giulia Bonaldo - Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

RESPONSABILI AZIENDALI DI FARMACOVIGILANZA DELLE STRUTTURE SANITARIE

Simonetta Radici, AUSL Piacenza

Giovanna Negri, AUSL Parma

Sara Bologna, AOSP Parma

Elisa Iori, AUSL Reggio Emilia (territorio)

Lidia Fares, AUSL Reggio Emilia (ospedale)

Chiara Ajolfi, AUSL e AOSP Modena

Chiara Sacripanti, AUSL Bologna

Silvia Restuccia, AOSP Bologna

Antonella Fadda, AUSL Imola

Massimiliano Luppi, IOR

Sofia Castellani, AUSL Ferrara

Anna Marra, AOSP Ferrara

Matilde Palazzi, AUSL Romagna - Ravenna

Gianfranco Ravaglia, AUSL Romagna - Forlì

Manuela Baraghini, AUSL Romagna - Cesena

Francesco Pappalardo, AUSL Romagna - Rimini

Paolo Silimbani, IRST-IRCSS

Sommario

PREMESSA	3
INTRODUZIONE	3
<i>Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2020 in Emilia-Romagna.....</i>	5
1. <i>Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna</i>	5
2. <i>Segnalazioni per Struttura sanitaria.....</i>	6
3. <i>Segnalazioni online tramite Vigifarmaco.....</i>	8
4. <i>Fonte della segnalazione.....</i>	11
5. <i>Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche.....</i>	13
6. <i>Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito</i>	15
7. <i>Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità</i>	17
8. <i>Criteri di qualità delle schede di segnalazione</i>	19
<i>I farmaci oggetto delle segnalazioni</i>	21
<i>Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione.....</i>	22
<i>Le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni.....</i>	29
<i>Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale</i>	30
<i>Focus sui farmaci LASA ("Look-Alike/Sound-Alike").....</i>	32
<i>Analisi dei segnali di sicurezza</i>	34
<i>Note informative importanti</i>	35
<i>Progetti di farmacovigilanza attiva Emilia-Romagna</i>	36
<i>Vaccinovigilanza COVID-19.....</i>	40
<i>Conclusione.....</i>	41
TABELLA A – FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI	42
TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI	43

PREMESSA

I dati analizzati nel presente rapporto sono relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) o a vaccini (AEFI) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle Strutture sanitarie della Regione Emilia-Romagna, dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2020.

I dati sono stati estratti attraverso l'applicativo WEB VigiSegn.

INTRODUZIONE

Reazione avversa a farmaci o a vaccini

Effetto nocivo e non voluto conseguente:

1. all'uso **conforme** alle indicazioni contenute nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
2. agli usi **non conformi** alle indicazioni contenute nell'AIC, come:
 - il sovradosaggio
 - l'uso improprio
 - l'abuso del medicinale
3. **agli errori terapeutici**
4. associato **all'esposizione per motivi professionali**

Le segnalazioni di sospette ADR possono essere inviate da parte degli operatori sanitari o dei cittadini in formato elettronico oppure attraverso l'applicativo VigiFarmaco (<https://www.vigifarmaco.it>), su base spontanea oppure stimolata¹. Tali segnalazioni sono oggetto di costante e continuo monitoraggio e costituiscono un'importante base di dati per le attività di farmacovigilanza (FV), consentendo di rilevare nuove informazioni sulla sicurezza dei medicinali (potenziali segnali² di allarme) non individuate durante le fasi di sperimentazione clinica, a partire dalle quali gli enti regolatori (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - e Agenzia Europea dei medicinali - EMA) possono adottare le opportune azioni regolatorie sull'uso del farmaco.

Le informazioni contenute nelle segnalazioni vengono gestite attraverso la rete locale di FV costituita dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) e dai Referenti aziendali della farmacovigilanza (RAFV) per garantire, secondo le Linee Guida fornite dall'AIFA, gli standard di qualità dei dati raccolti, la valutazione del *Causality Assessment* e il recupero di informazioni aggiuntive durante eventuali *Follow-Up* delle segnalazioni. Le attività del

¹ Confluiscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza le segnalazioni di sospette reazioni avverse spontanee e quelle provenienti da progetti di FV attiva, da studi osservazionali, da registri, da uso compassionevole e da usi speciali (non confluiscono nella RNF le segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico).

² Segnali: informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente a un intervento terapeutico e un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità di correlazione da consigliare un'azione di verifica (Reg 520/2012).

CRFV sono in linea con la "Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza".

Il parametro utilizzato a livello internazionale per classificare la performance delle attività di segnalazione in FV è il *tasso di segnalazione per milioni di abitanti*; il valore "Gold Standard", definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che testimonia l'efficienza di un sistema di Farmacovigilanza, è pari a 300 segnalazioni /1.000.000 di abitanti.

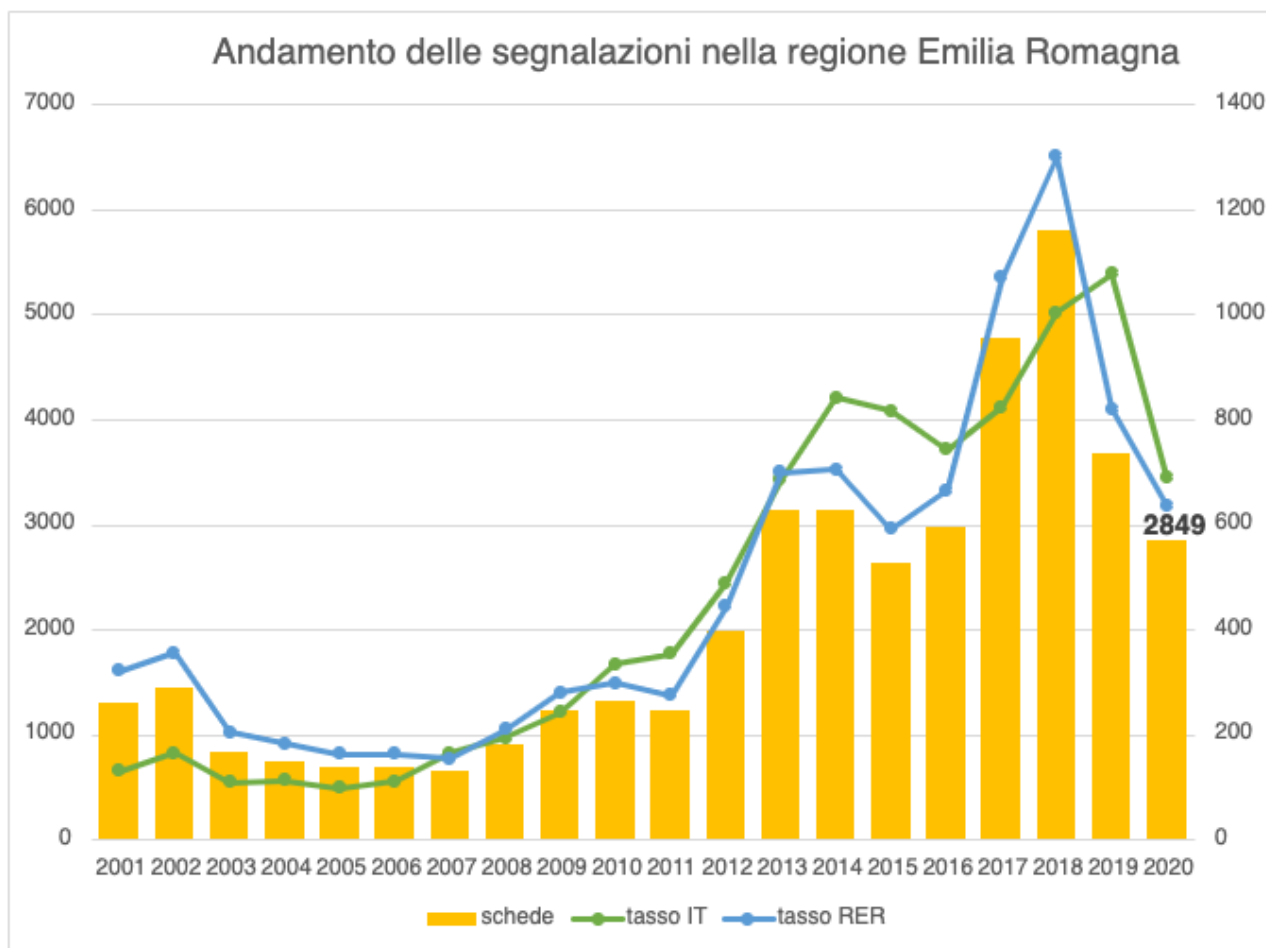
Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2020 in Emilia-Romagna

1. Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna

Nella regione Emilia-Romagna il numero di segnalazioni pervenute nel 2020 è pari a 2.849 con un tasso (linea blu) di 638 segnalazioni su 1.000.000 di abitanti (**figura 1**), facendo registrare una diminuzione rispetto agli anni precedenti (-22% rispetto all'anno 2019), probabilmente correlata alla conclusione dei progetti regionali e multiregionali di FV attiva avvenuta nel primo semestre dell'anno 2019. Nella medesima figura è riportato anche il tasso di segnalazione negli anni su base nazionale (linea verde), che mostra nell'anno 2020 pari andamento registrato nella nostra regione.

Nel 2019 infatti erano state raccolte 3.672 segnalazioni con un tasso di 821/1.000.000 abitanti.

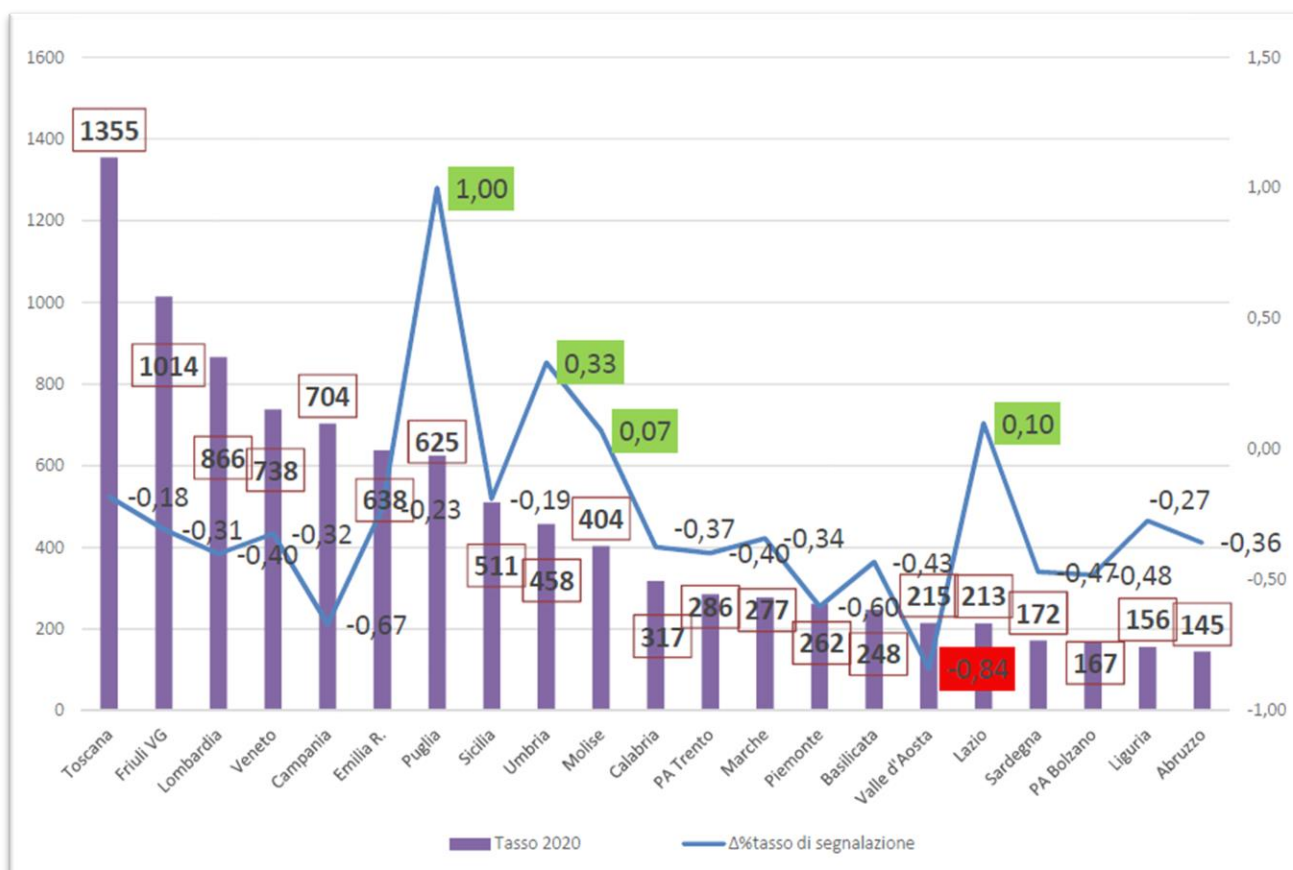
Figura 1. Andamento delle segnalazioni nella regione Emilia-Romagna per farmaci e vaccini e tasso di segnalazione per 1.000.000 abitanti: numeri assoluti, tasso regionale e tasso nazionale.



In figura 2 sono rappresentati la distribuzione del tasso di segnalazioni per 1.000.000 di abitanti nelle varie regioni nell'anno 2020 e la variazione del tasso di segnalazione.

Nel contesto nazionale l'Emilia-Romagna si colloca al sesto posto.

Figura 2. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione, anno 2020 – Fonte: AIFA



2. Segnalazioni per Struttura sanitaria

La **tabella 1** riporta i seguenti dati:

- il numero di schede inserite in RNF nel triennio 2018-2020 da parte di ciascuna Struttura sanitaria della Regione Emilia-Romagna;
- la variazione percentuale rispetto 2020 vs 2019;
- il numero e la percentuale delle schede gravi nell'anno 2020 e di quelle inviate tramite Vigifarmaco;
- il tasso di segnalazione, calcolato su 100.000 abitanti nelle AUSL e su 1.000 ricoveri nelle AOSP.

Nel periodo in analisi, il numero di segnalazioni inserito dalla maggior parte delle AUSL e delle AOSP è diminuito significativamente; in particolare:

- per l'AUSL della Romagna (sede di Rimini) da 293 segnalazioni rilevate nel 2019 a 133 segnalazioni nel 2020 (-55%);
- per l'AUSL di Ferrara da 400 segnalazioni rilevate nel 2019 a 193 segnalazioni nel 2020 (-52%)
- per l'AUSL di Modena da 427 segnalazioni rilevate nel 2019 a 229 segnalazioni nel 2020 (-46%).

Contrariamente, per le AUSL di Imola, Reggio Emilia e l'IRST di Meldola si è registrato un incremento delle segnalazioni nel 2020, rispettivamente del 175%, 46 % e 16%.

Tabella 1. Distribuzione segnalazioni per Struttura sanitaria

Struttura sanitaria	N segnalazioni 2018	N segnalazioni 2019	N segnalazioni 2020	var % 2019/2020	Casi gravi 2020 (n.)	Casi gravi 2020 (%)	Invio tramite vigfarmaco 2020 (n.)	Invio tramite vigfarmaco 2020 (%)	Segnalazio ni x 100.000 ab 2020	Segnalazioni x 1.000 ricoveri 2020
AUSL Piacenza	231	154	157	2%	27	17%	129	82%	54,55	
AUSL Parma	93	82	59	-28%	14	24%	44	75%	12,98	
AUSL Reggio Emilia	567	248	361	46%	93	26%	250	69%	67,75	
AUSL Modena	421	427	229	-46%	95	41%	91	40%	32,33	
AUSL Bologna	584	579	546	-6%	155	28%	375	69%	61,62	
AUSL Imola	17	16	44	175%	11	25%	36	82%	32,89	
AUSL Ferrara	612	400	193	-52%	46	24%	85	44%	55,86	
AUSL Romagna	1.928	705	444	-37%	169	38%	314	71%	39,45	
ambito Ravenna	965	141	122	-13%	56	46%	122	100%		
ambito Forlì	133	163	107	-34%	50	47%	98	92%		
ambito Cesena	109	108	82	-24%	18	22%	51	62%		
ambito Rimini	721	293	133	-55%	45	34%	43	32%		
Totale AUSL	4.453	2.611	2.033	-22%	610	30%	1.324	65%	45,44	
AOSP Parma	109	104	91	-13%	25	27%	91	100%		2,42
AOSP Modena	208	202	155	-23%	50	32%	130	84%		3,48
AOSP Bologna	374	309	198	-36%	107	54%	198	100%		4,22
AOSP Ferrara	311	221	145	-34%	89	61%	98	68%		5,23
IRST Meldola	232	119	138	16%	56	41%	138	100%		
IOR	47	40	24	-40%	5	21%	7	29%		1,93
Totale AOSP	1.281	995	751	-25%	332	44%	662	88%		3,62
CRFV-TITOLARI A.I.C.	71	68	65	-4%	40	62%	-			
Totale	5.805	3.674	2.849	-22%	982	34%	1.986	70%		

Fonti tassi di segnalazione: Indicatori SIVER. Strumenti di governo clinico:

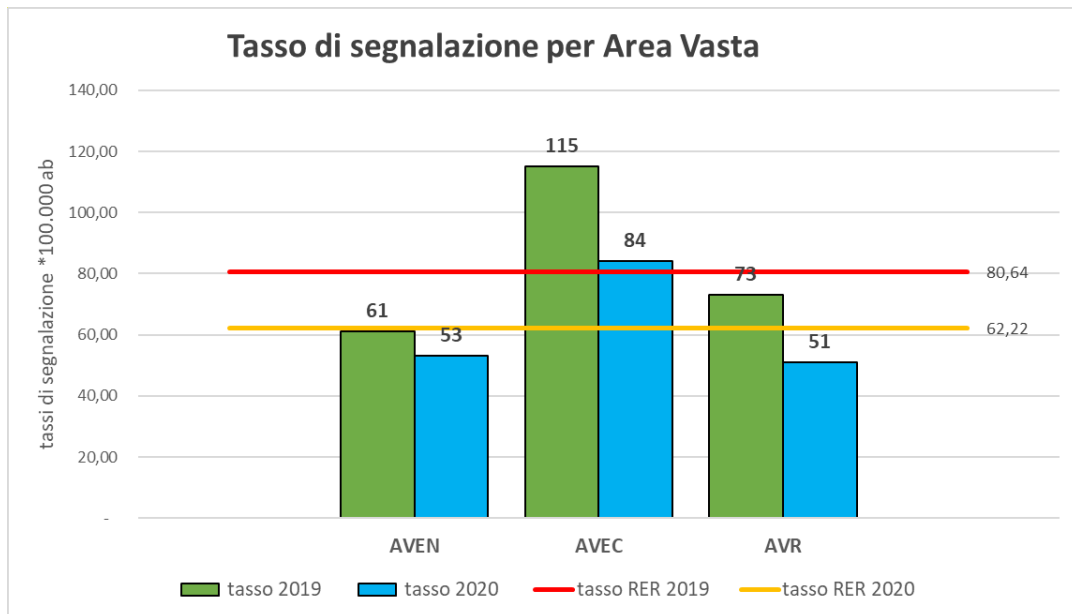
- IND0374 - N. segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e a vaccini (ADR) in AUSL x 100.000 abitanti
 - IND0375 N. segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e a vaccini (ADR) in AOSP e IRCCS x 1.000 ricoveri.
- Detto indicatore non include i dati dell'IRST di Meldola

Considerando il numero complessivo di segnalazioni per Area Vasta di appartenenza e per popolazione residente in ciascuna di essa, si osserva una diminuzione nel tasso di segnalazione per l'anno 2020 in ciascuna delle tre Aree Vaste.

Come riportato in **figura 3**, il tasso di segnalazione nell'anno 2020 nella regione Emilia-Romagna è pari a 62 segnalazioni/100.000 abitanti.

Il tasso di segnalazione più alto nell'anno 2020 è stato registrato per l'Area Vasta Emilia Centro con 84 segnalazioni/100.000 abitanti, seguito dall'Area Vasta Emilia Nord con 53 segnalazioni/100.000 abitanti e infine dall'Area Vasta della Romagna con 51 segnalazioni/100.000 abitanti.

Figura 3. Distribuzione segnalazioni per Area Vasta. Dati 2019 e 2020



3. Segnalazioni online tramite Vigifarmaco

il numero delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse online è aumentato progressivamente, a partire dal 2015, anno di avvio dell'accessibilità all'applicativo Vigifarmaco. Il tasso di segnalazione online calcolato nella regione Emilia-Romagna, rispetto al dato medio della segnalazione online in Italia, risulta essere nettamente superiore (69,71% vs 55%), **figura 4**.

A partire dalla deliberazione di Giunta regionale n.830/2017 è stato assegnato alle Aziende Sanitarie l'obiettivo di sensibilizzare gli operatori sanitari al maggiore utilizzo della segnalazione online tramite Vigifarmaco.

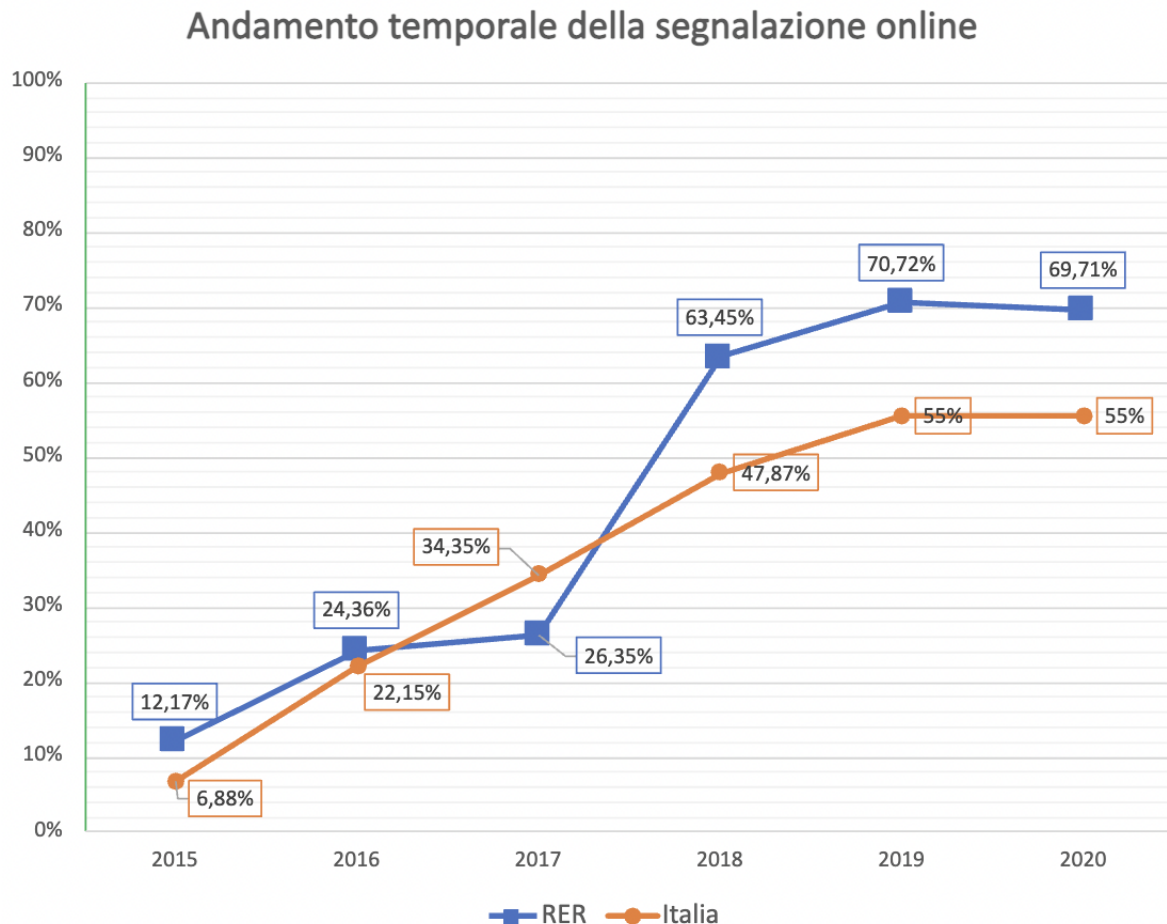
Al contempo il CRFV, al fine di agevolare e incoraggiare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione online di sospette reazioni avverse, ha reso disponibile e pubblicato sul portale ER-Salute una guida pratica all'utilizzo di tale applicativo per la segnalazione ([Farmacovigilanza — Salute \(regione.emilia-romagna.it\)](https://www.regione.emilia-romagna.it/farmacovigilanza)).

L'utilizzo di Vigifarmaco è auspicabile per acquisire schede di maggior qualità in termini di precisione, completezza e congruenza. Inoltre, tale sistema agevola l'attività dei RAFV poiché consente una migliore lettura del dato, ne facilita la validazione attraverso

l'apposita codifica delle ADR secondo la terminologia MedDRA³ ed evita una nuova digitazione della segnalazione nella rete.

Nella nostra regione, l'andamento della segnalazione online mostra ottimi risultati, in quanto si è raggiunta, nell'anno 2020, una quota pari al 69,71%.

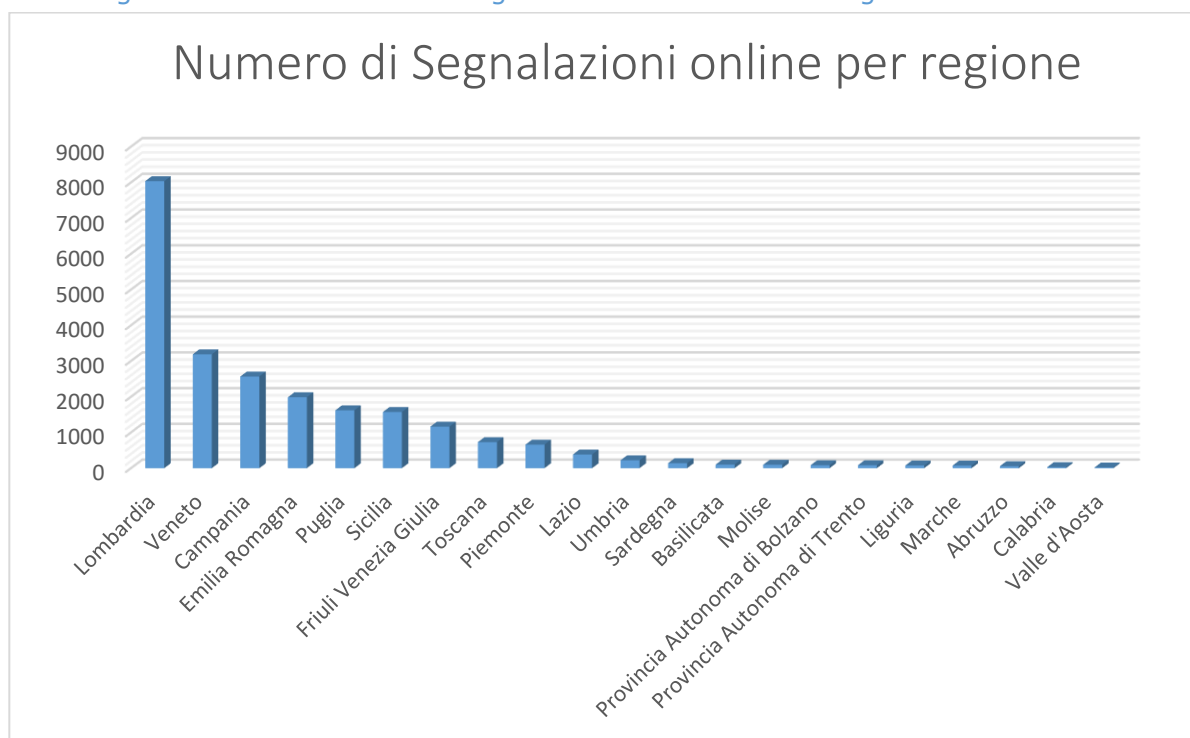
Figura 4. Andamento temporale della segnalazione online tramite Vigifarmaco a partire dall'anno 2015 fino al 2020 in Emilia-Romagna vs dato nazionale



³ MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities. E' una terminologia medica internazionale clinicamente validata usata dalle autorità regolatorie e dalle industrie biofarmaceutiche. La terminologia è utilizzata durante tutto il processo regolatorio, dal pre-marketing al postmarketing per l'inserimento e trasferimento dei dati, per la loro analisi e per le presentazioni.

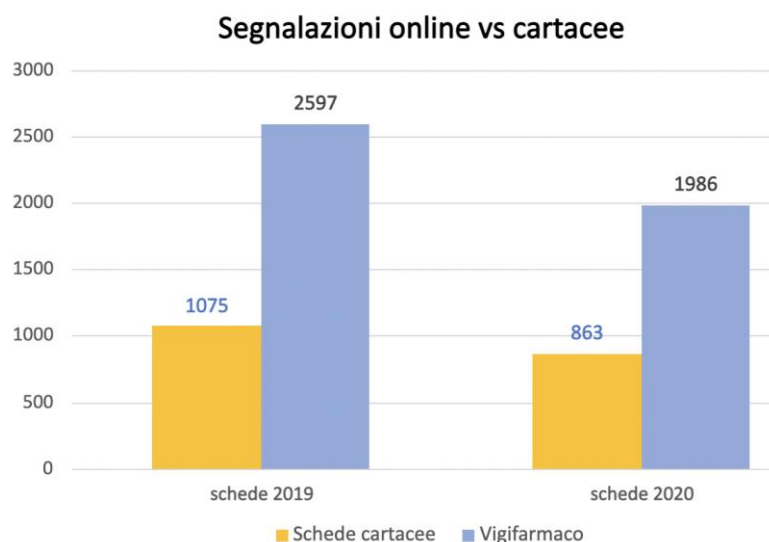
Nella **figura 5** è riportato il contributo di tutte le regioni italiane alla segnalazione online per l'anno 2020 e l'Emilia-Romagna si colloca al quarto posto fra le regioni con il maggior numero di segnalazioni.

Figura 5. Segnalazione online tramite Vigifarmaco nel 2020 nelle regioni italiane



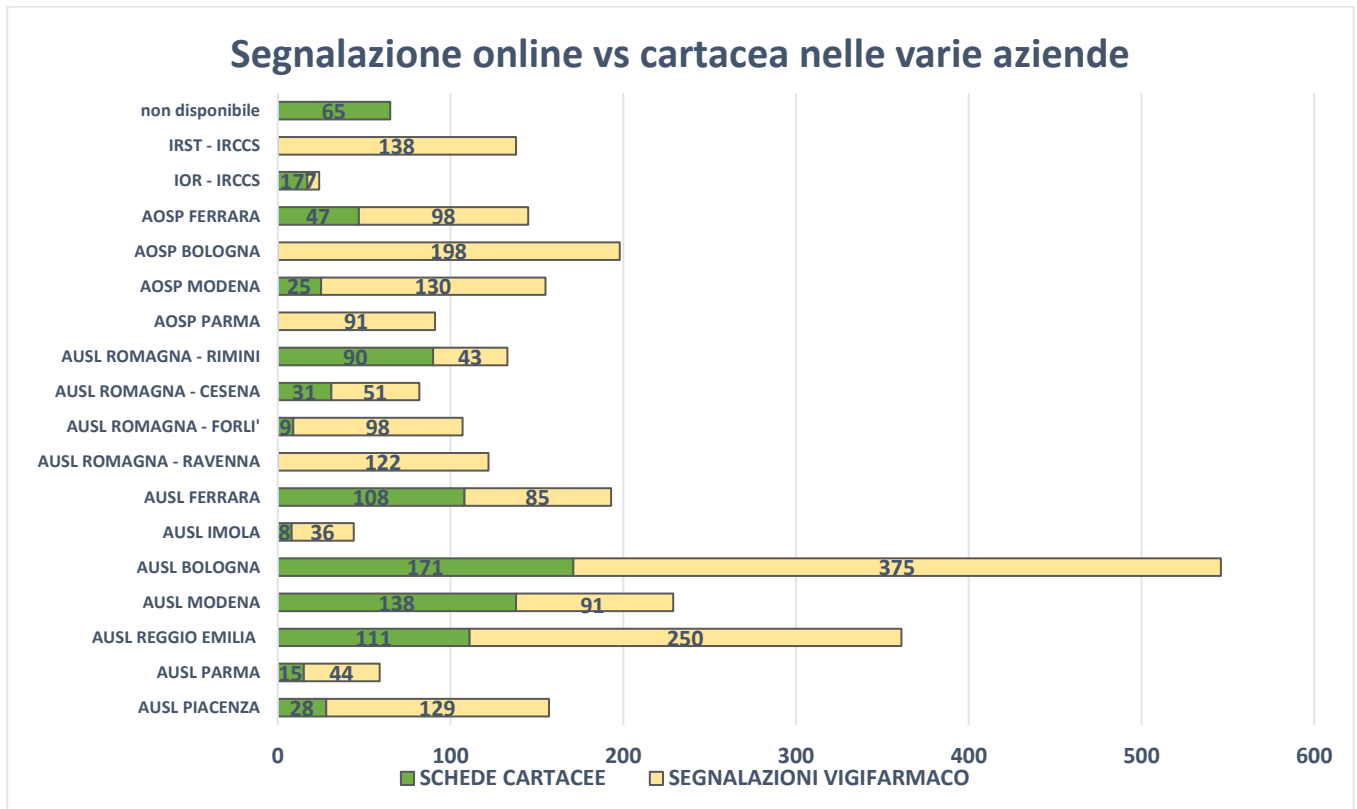
La **figura 6** riporta un confronto, nella regione Emilia-Romagna, tra le segnalazioni elettroniche/cartacee e quelle trasmesse tramite Vigifarmaco nel biennio 2019-2020; nel 2020 le segnalazioni inviate utilizzando la piattaforma Vigifarmaco sono state 1986 (il 70% in totale rispetto al 71 % del 2019) mentre le schede elettroniche/cartacee sono state 863.

Figura 6. Confronto tra segnalazioni elettroniche/cartacee e trasmesse in modalità online tramite Vigifarmaco in Emilia-Romagna, 2019 vs 2020



La **figura 7** riporta il contributo delle singole Strutture sanitarie alla segnalazione online dove si rileva che in alcune realtà la segnalazione elettronica/cartacea non è stata più utilizzata come ad esempio presso l'AOSP di Parma, l'AOSP di Bologna, l'AUSL della Romagna ambito di Ravenna e l'IRST-IRCSS di Meldola.

Figura 7. Confronto tra segnalazioni elettroniche/cartacee e trasmesse in modalità online tramite Vigifarmaco nelle Strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, 2020.



4. Fonte della segnalazione

Tra le tipologie di segnalatori che maggiormente hanno contribuito al sistema di Farmacovigilanza, in analogia con il dato riscontrato negli anni precedenti, si annovera quella dei medici con 1.986 segnalazioni (70% di tutte le schede inviate).

Il farmacista ha fornito un contributo importante alla segnalazione di sospette reazioni avverse, grazie anche all'intervento dei farmacisti ospedalieri che, spesso, operano a supporto dei clinici nelle attività di segnalazione attraverso i progetti di Farmacovigilanza attiva svolti all'interno delle Aziende Sanitarie.

La **figura 8** riporta la percentuale delle segnalazioni in base alla qualifica del segnalatore (medico, farmacista, altro operatore, avvocato, forze armate e paziente/cittadino)

mentre la **figura 9** mostra un confronto tra l'anno 2020 e l'anno 2019 delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini provenienti dalle varie fonti di segnalazione. Nel 2020 si è riscontrato un incremento della segnalazione anche da parte dei farmacisti rispetto all'anno 2019, infatti il numero delle segnalazioni è passato da 471 (13%) a 670 (23%).

Figura 8. Segnalazioni di sospette reazioni a farmaci e a vaccini per qualifica del segnalatore nel 2020

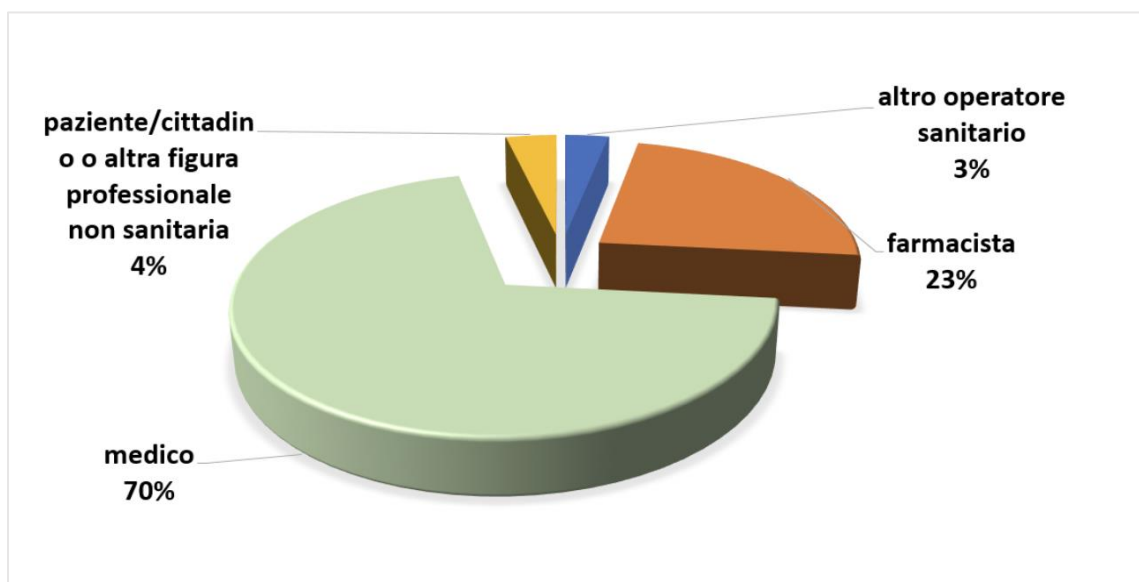
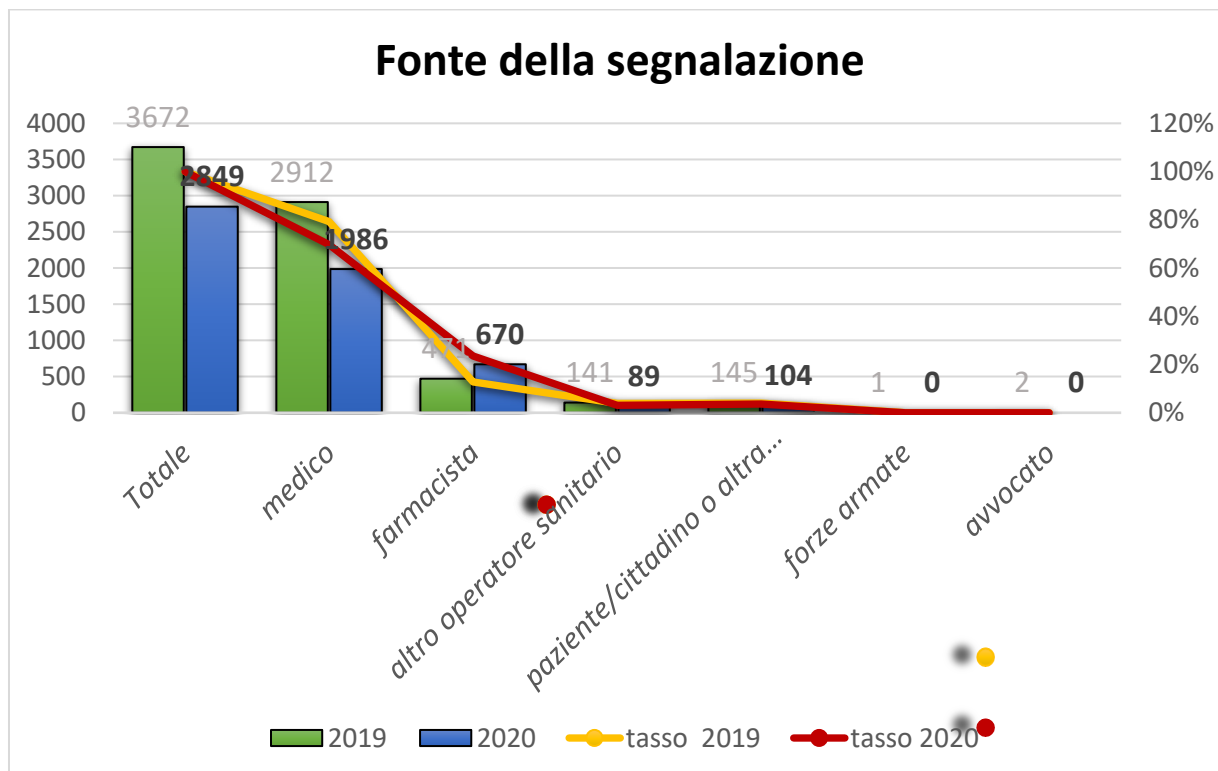
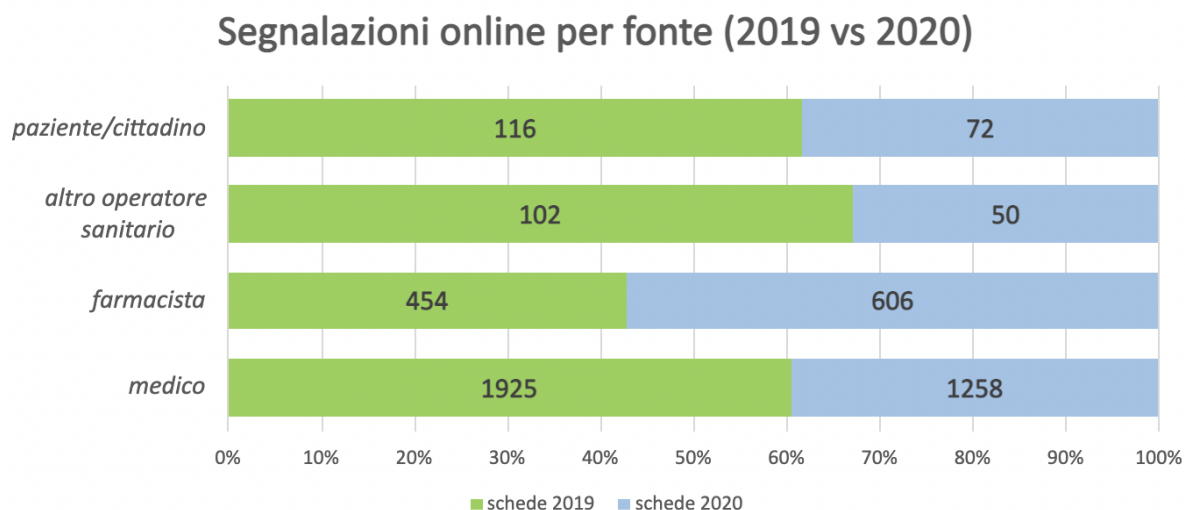


Figura 9. Fonte delle segnalazioni, 2020 vs 2019



La **figura 10** evidenzia il numero di segnalazioni online in relazione al ruolo del segnalatore. Il farmacista ha utilizzato quasi prevalentemente la modalità di segnalazione online, infatti, sul totale di 670 segnalazioni inviate 606 sono state inserite mediante Vigifarmaco.

Figura 10. Utilizzo Vigifarmaco per fonte della segnalazione



5. Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche

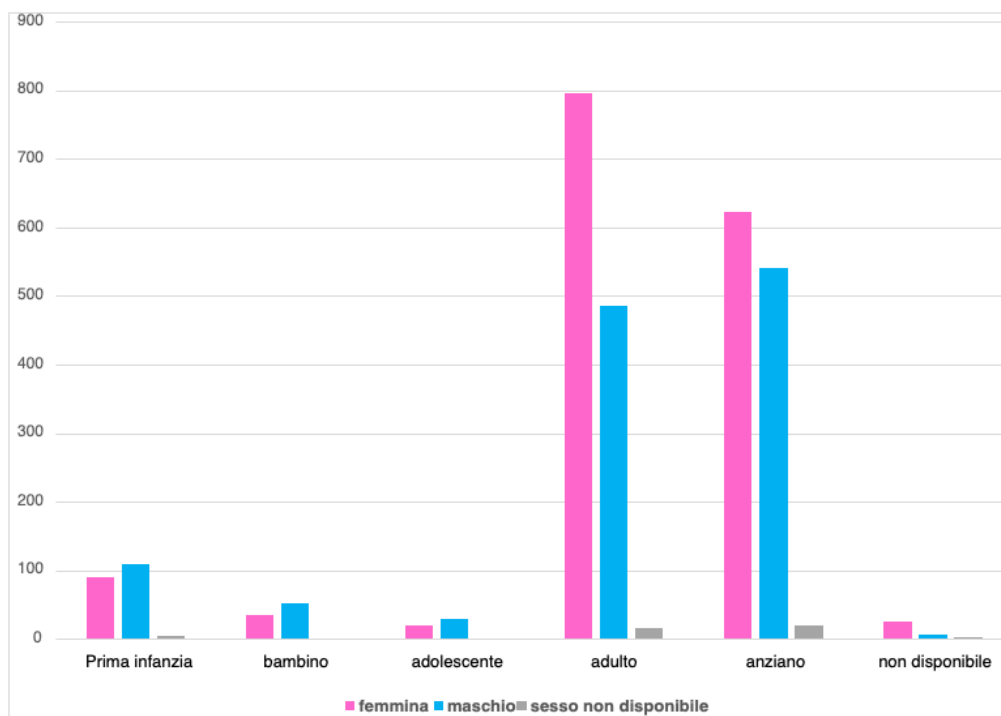
La **figura 11** riporta la distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età⁴. In Italia i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza mostrano una maggiore numerosità delle segnalazioni di reazioni avverse nella popolazione adulta e anziana. Nella stessa figura viene evidenziato, inoltre, che la maggior parte degli eventi avversi a farmaci e vaccini coinvolge i soggetti di sesso femminile (n. 1.587), che rappresentano la percentuale maggiore tra gli ultrasessantacinquenni e nei quali è più frequente la politerapia.

⁴ **Fasce di età:**

Definizione delle fasce d'età*	
Sottogruppo	Età
Neonato prematuro	< 37 settimane di gestazione
Neonato	0-27 giorni
Prima infanzia	28 giorni-23 mesi
Bambino	2-11 anni
Adolescente	12-16/18 anni
Adulto	19-65
Anziano	>65

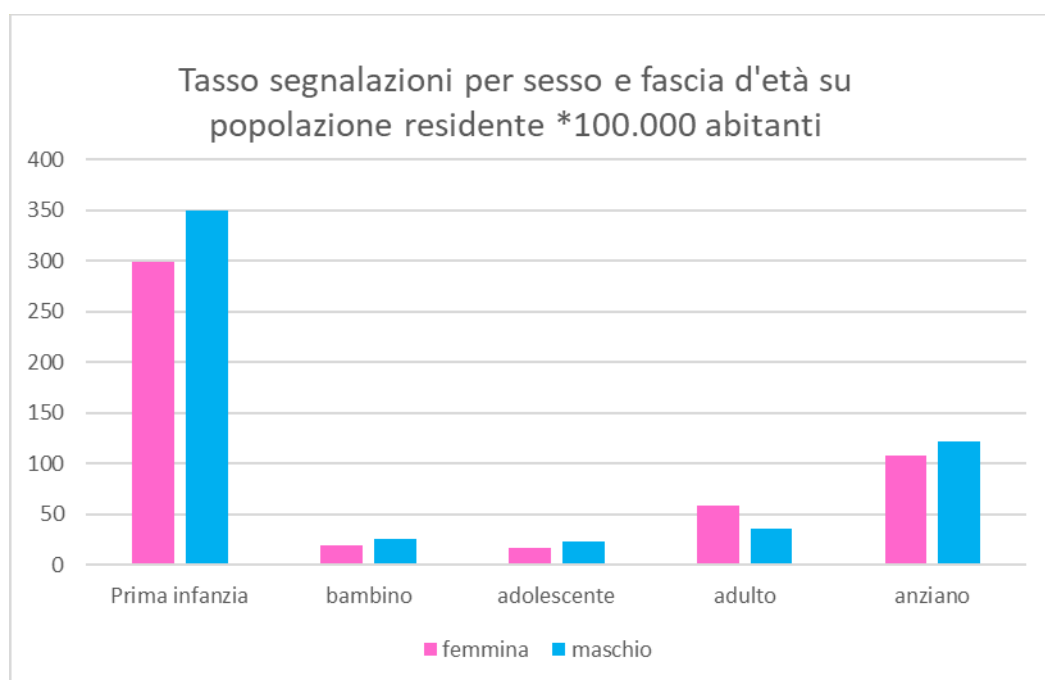
*Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges Terry B. Ernest, David P. Elder, Luigi G. Martini, Matthew Roberts and James L. Ford

Figura 11. Distribuzione del numero di segnalazioni per sesso e fascia d'età nel 2020



Rapportando le segnalazioni alla popolazione residente, il tasso calcolato su 100.000 abitanti, distinto tra maschi e femmine, risulta maggiore per la fascia d'età 0-2 anni **(Figura 12)**

Figura 12. Tasso segnalazioni 2020 per sesso e fascia d'età su popolazione residente *100.000 abitanti



6. Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito

La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (n. 1.866; 66%) è stata classificata come *non grave*, mentre il 34% (n. 982) risulta *grave*; gli esiti hanno determinato una condizione clinica rilevante (20%), ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (10%), invalidità grave o permanente (1%), pericolo di vita (2%) e decesso (1%).

In più della metà dei casi *gravi* l'evento si è risolto, mentre nel 14% il dato relativo all'esito non è disponibile.

In una scheda il criterio relativo alla gravità non è disponibile.

Nelle **Figure 13** e **14** si rappresentano, rispettivamente, la distribuzione delle segnalazioni per gravità, criterio di gravità ed esito delle ADR.

Figura 13. Distribuzione segnalazioni per gravità del caso e criterio di gravità

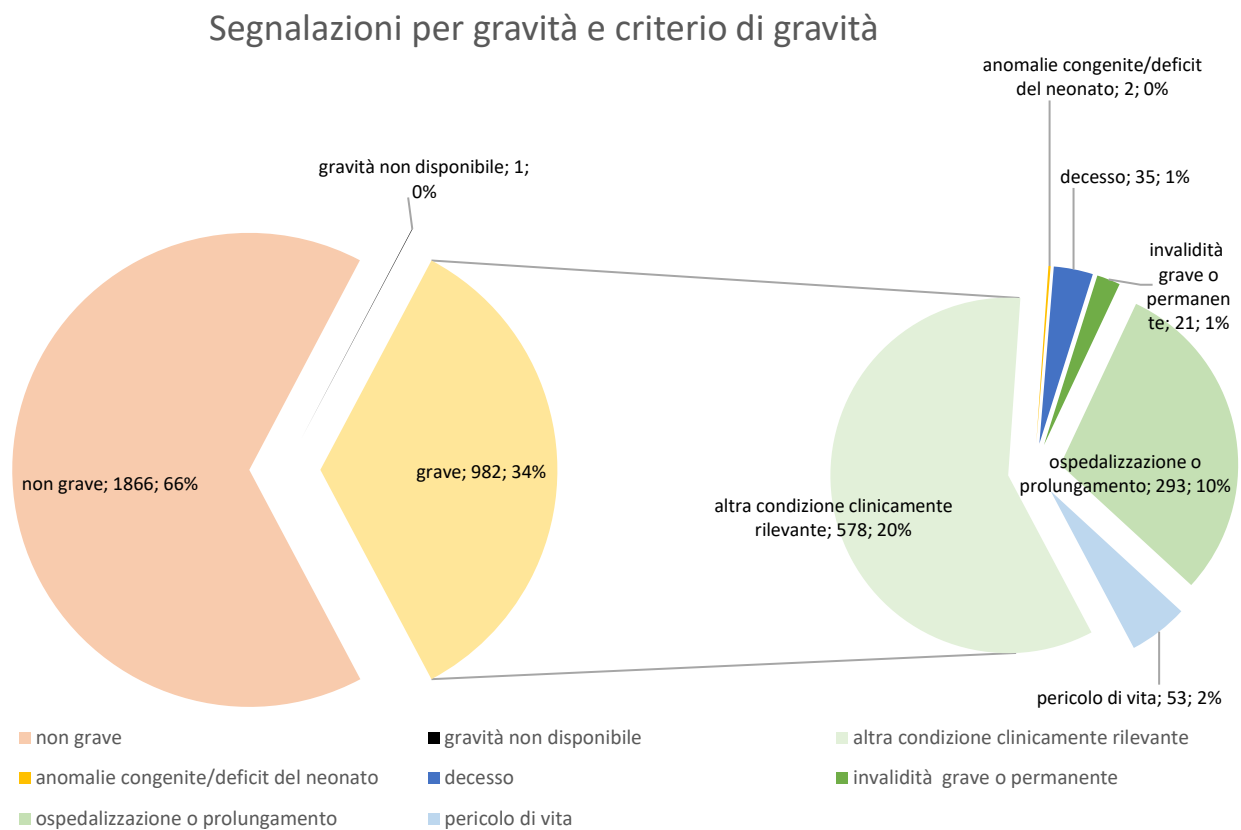
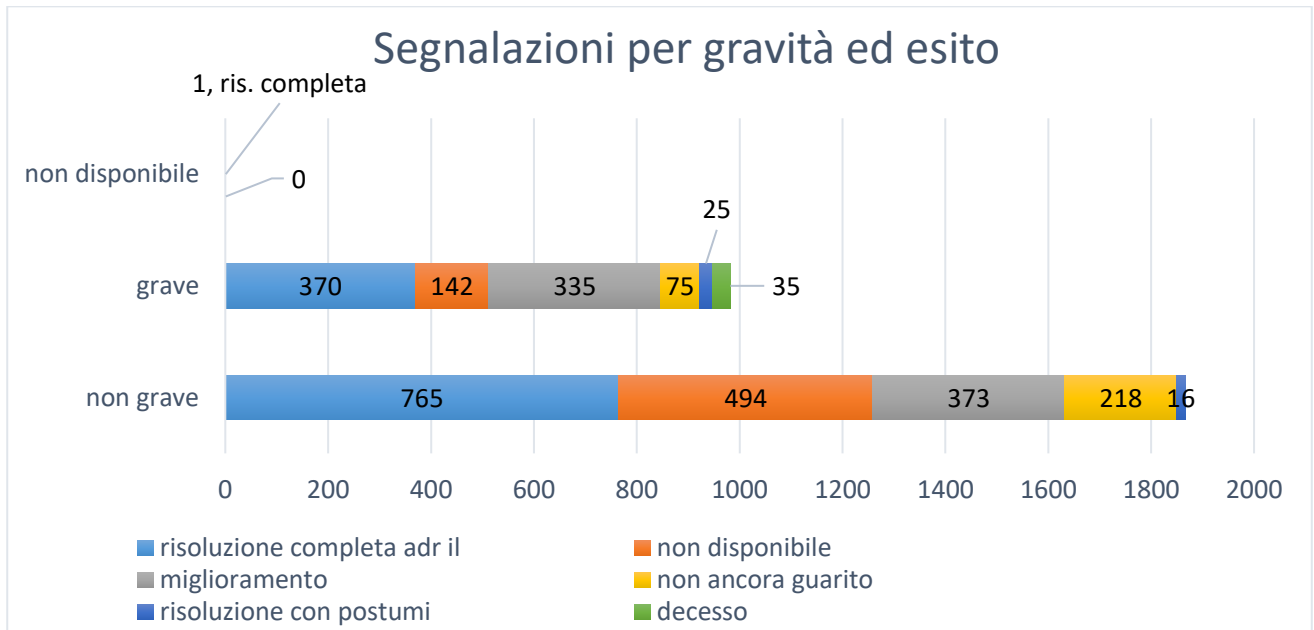


Figura 14. Distribuzione per gravità del caso ed esito delle ADR

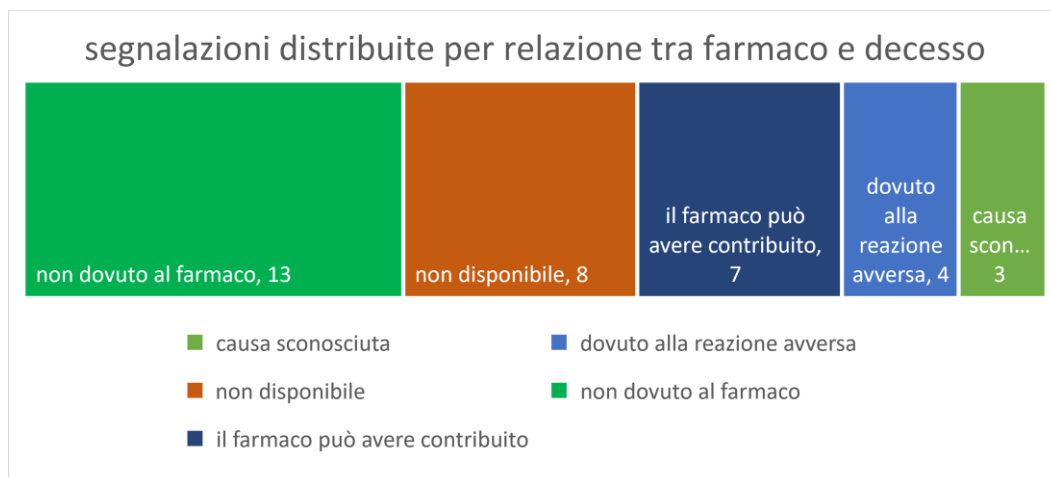


Nel corso dell'anno 2020 sono state inserite 35 schede che hanno riportato come esito il decesso del paziente, 28 di queste hanno riguardato persone con età superiore a 65, 6 schede hanno riguardato adulti (18-65 anni) e in 1 scheda il dato non è disponibile.

N. 2 schede di decesso sono state inserite direttamente in EudraVigilance da parte delle Aziende farmaceutiche; le restanti schede sono state inserite in RNF da parte dei RAFV (n. 33).

N. 26 schede riportano in allegato la relazione clinica come previsto dalla normativa. Delle 35 segnalazioni con esito decesso, il campo strutturato "Relazione ADR-decesso" è stato compilato come riportato **nella Figura 15**.

Figura 15. Relazione tra reazione avversa e decesso



7. Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il farmaco o vaccino sospetto (coppia farmaco-reazione) permette di determinare la probabilità che un certo evento avverso sia dovuto alla terapia assunta dal paziente piuttosto che al risultato di altri fattori e viene effettuata da parte del CRFV.

Per tutte le segnalazioni classificate come gravi, come previsto dalle linee guida AIFA, la valutazione del Causality Assessment (CA) viene effettuata utilizzando:

- l'algoritmo di Naranjo che consente di determinare una correlazione dubbia, possibile, probabile o certa tra l'evento e il farmaco sospetto;
- l'algoritmo decisionale WHO che permette di valutare il nesso di causalità tra evento e vaccino, come inclassificabile, non correlabile, indeterminato o correlabile alla somministrazione del vaccino.

Il risultato ottenuto tramite l'applicazione degli algoritmi di valutazione del CA risulta utile soprattutto durante l'analisi dei segnali, poiché rappresenta un'informazione indicativa del grado di correlazione tra la reazione avversa e il farmaco/vaccino sospetto.

I termini **"certa e correlabile"** indicano che vi è un'associazione piuttosto forte tra l'ADR e il farmaco sospetto in funzione di:

- tempistiche di insorgenza;
- notorietà secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- miglioramento alla sospensione e/o ricomparsa alla re-somministrazione (de-challenge e re-challenge);
- assenza di cause o altri fattori confondenti;
- conferma medica sulla base di elementi oggettivi.

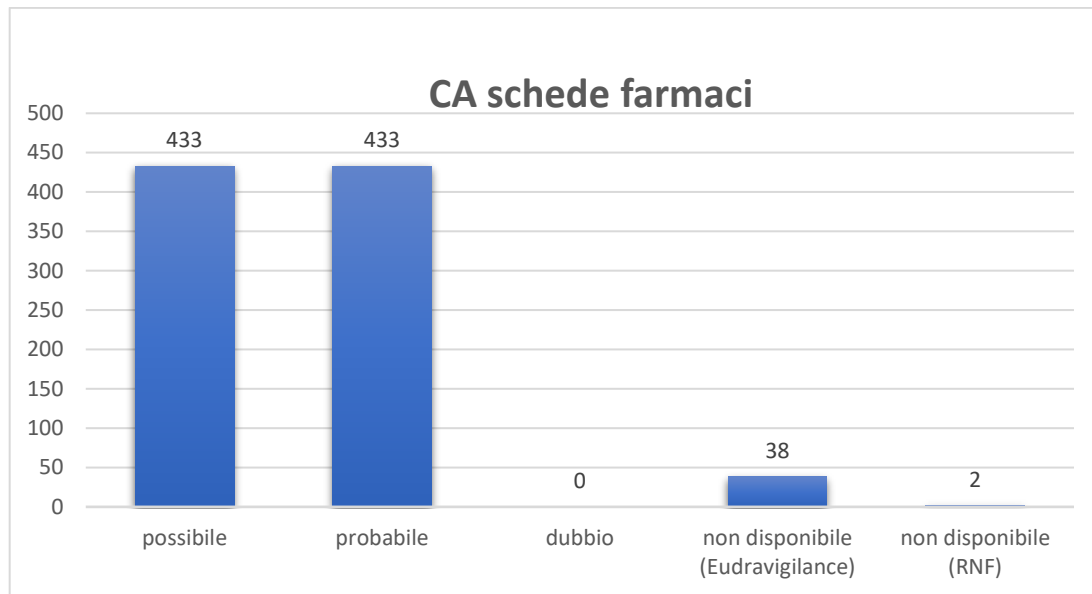
Nelle categorie **"probabile, possibile, indeterminato e non correlabile"** vi rientrano, invece, tutti quei casi per cui esistono condizioni che possono predisporre all'insorgenza della ADR, nei quali non si può escludere la plausibilità biologica e vi sono fattori confondenti (ad esempio patologie concomitanti, fattori di rischio, altri farmaci) che potrebbero aver contribuito all'insorgenza della reazione.

Una segnalazione risulta **"dubbia o inclassificabile"** quando mancano le informazioni minime per la valutazione o non sono presenti né una diagnosi né un evento avverso chiaramente definiti.

Nell'anno 2020, la valutazione del nesso di causalità è stata effettuata sul 96% delle schede riportate come gravi, rispettando l'indicatore di performance quantitativo attribuito al CRFV secondo la *"Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza"* - maggio 2019.

La distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità è rappresentata nella **Figura 16** per i farmaci e nella **Figura 17** per i vaccini.

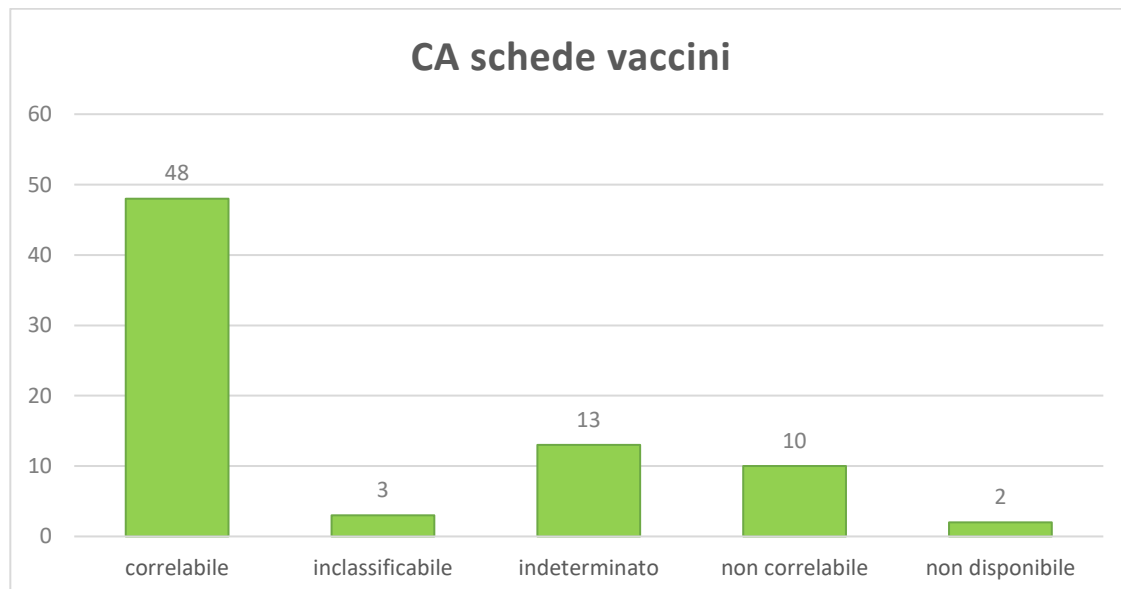
Figura 16. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da FARMACI



Per le 38 schede di segnalazione di ADR da farmaco provenienti da Eudravigilance (EV) il nesso di causalità non è stato valutato, come da procedura operativa del CRFV.

Per 2 schede di segnalazione di ADR da farmaco provenienti dalla RNF non è stato valutato il nesso di causalità poiché aggiornate solamente a fine ottobre 2021 e, pertanto, essendo trascorsi più di 12 mesi dall'inserimento in RNF, tali schede non sono più modificabili.

Figura 17. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da VACCINI



Per 2 schede di segnalazione di ADR da vaccino provenienti da Eudravigilance (EV) non è stato valutato il nesso di causalità, come da procedura operativa del CRFV.

8. Criteri di qualità delle schede di segnalazione

La gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non si limita solo alla raccolta e all'inserimento delle informazioni nella RNF, ma riguarda anche la valutazione, come già indicato, del nesso di causalità tra farmaco e sospetta reazione avversa (*Causality Assessment*) e l'analisi dei potenziali segnali di sicurezza (analisi quantitative).

I requisiti minimi per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio sono quattro:

- **Segnalatore identificabile:** qualifica, nome e cognome e, se non sono presenti, almeno l'informazione sul numero di telefono o indirizzo e-mail o indirizzo completo.
- **Paziente:** almeno un'informazione riguardante: il sesso, età o la data di nascita.
- **Reazione avversa:** almeno un evento avverso (sintomo o diagnosi) occorso al paziente ritenuto dal segnalatore potenzialmente correlabile al trattamento farmacologico.
- **Farmaco sospetto:** medicinale o principio attivo

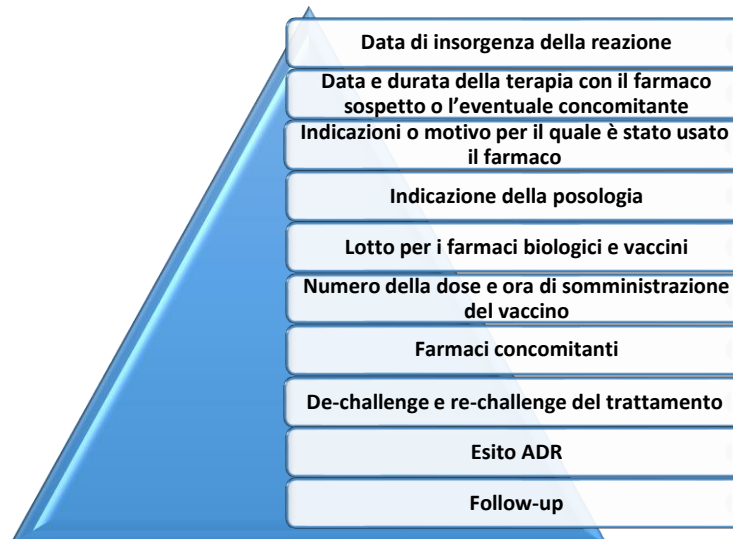
Va tuttavia tenuto presente che difficilmente questi elementi da soli consentiranno un'adeguata valutazione clinica del caso.

Per un'appropriata valutazione e per consentire l'applicazione degli algoritmi, nel 2020 particolare attenzione è stata rivolta alla **qualità** nella compilazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, richiesta anche dall'avvio dei nuovi progetti di FV attiva regionali e multiregionali.

Per poter valutare adeguatamente ogni singolo caso e inserire in RNF schede di buona qualità è necessario focalizzare l'attenzione su:

- completezza e rilevanza delle informazioni;
- accuratezza;
- consistenza e precisione;
- attività di follow-up.

Una scheda per essere completa, oltre i 4 requisiti minimi, dovrebbe contenere:



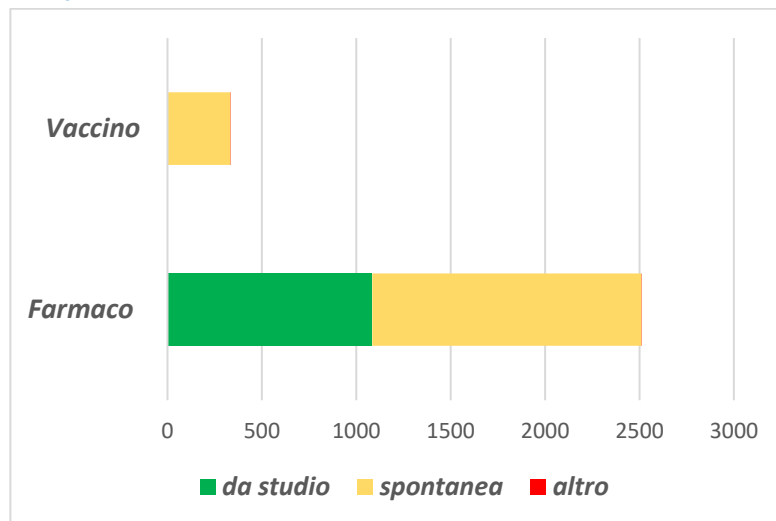
La **valutazione della completezza** dei dati presenti nelle schede inserite **nell'anno 2020** nella RNF è di seguito rappresentata:

- n. 2.728 (96%) schede riportano il campo **data di insorgenza della reazione**; tale dato risulta *non disponibile* in n. 121 schede (4%);
- n. 606 (21%) schede non riportano la data di inizio della terapia per almeno uno dei farmaci sospetti; in n. 1.253 (44%) schede manca, invece, la data di fine della terapia per almeno uno dei farmaci sospetti, mentre in n. 589 (21%) schede queste due informazioni sono mancanti per almeno uno dei farmaci sospetti;
- in n. 1.579 (55%) schede sono riportate sia la **data di inizio** sia la **data di fine della terapia**, per almeno uno dei farmaci sospetti;
- n. 419 (15%) schede non presentano compilato il campo relativo all'**indicazione per il quale il farmaco è utilizzato** per almeno uno dei farmaci sospetti;
- in n. 765 (27%) schede non è stata riportata l'**indicazione della posologia** per almeno uno dei farmaci sospetti;
- il campo **lotto** risulta *non disponibile* in n. 736 schede di segnalazione, di cui n. 13 schede relative a **vaccini** sospetti segnalati (3,9%) e n. 228 schede relative a **farmaci biologici** segnalati (8%);
- il campo "de-challenge" nella sezione SM/PA sospetto non è stato completato in n. 966 schede per almeno uno dei farmaci sospetti (34%);
- il campo "re-challenge" nella sezione SM/PA sospetto non è stato completato in n. 1.387 schede (49%) per almeno uno dei farmaci sospetti;
- in n. 633 (22%) schede di segnalazione l'**esito** è riportato come *non disponibile* e in n. 282 (10%) come *non ancora guarito*.

I farmaci oggetto delle segnalazioni

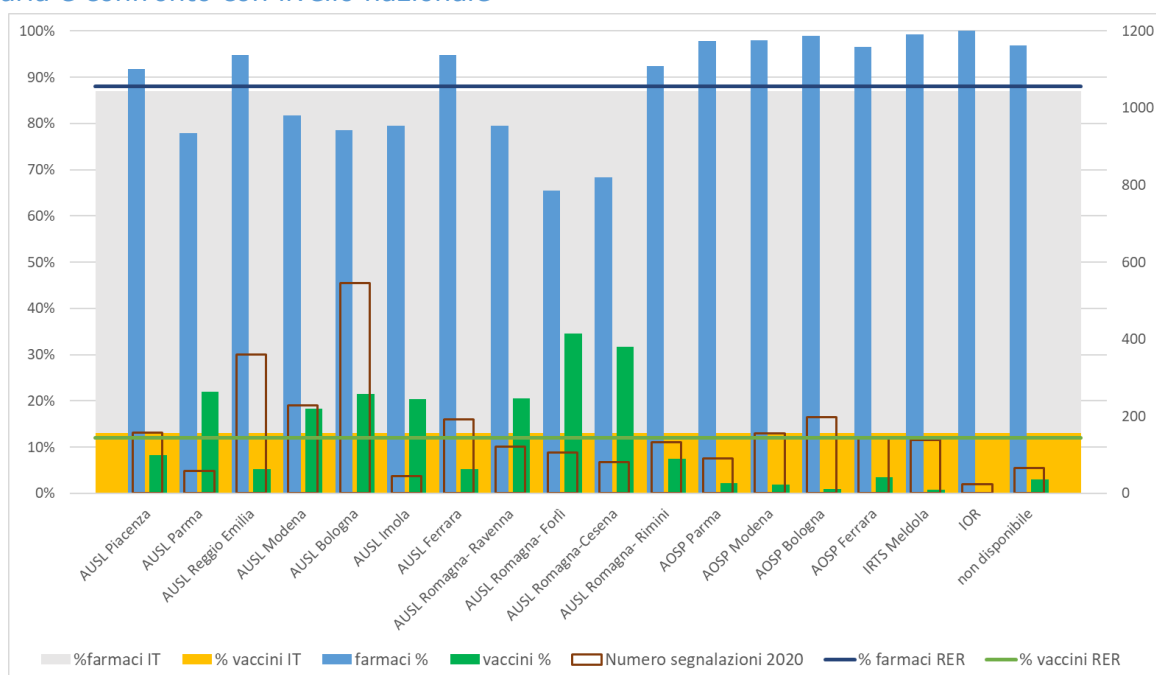
La maggior parte delle segnalazioni raccolte nel 2020 in Emilia-Romagna riguarda farmaci (88%). La **figura 18** riporta il numero delle segnalazioni relative a farmaci o a vaccini distinte in base al tipo di segnalazione (spontanea o da studio) ed emerge un elevato numero di segnalazioni spontanee rispetto a quelle da studio.

Figura 18. Numero delle segnalazioni da farmaco o da vaccino, distribuzione in base alla tipologia (spontanea o da studio)



Nel grafico che segue (**figura 19**) si rappresenta la distribuzione in percentuale del numero di segnalazioni da farmaco o da vaccino per Struttura sanitaria, in rapporto con i dati medi nazionali.

Figura 19. Percentuale di segnalazione da farmaco o da vaccino - distribuzione per Struttura sanitaria e confronto con livello nazionale

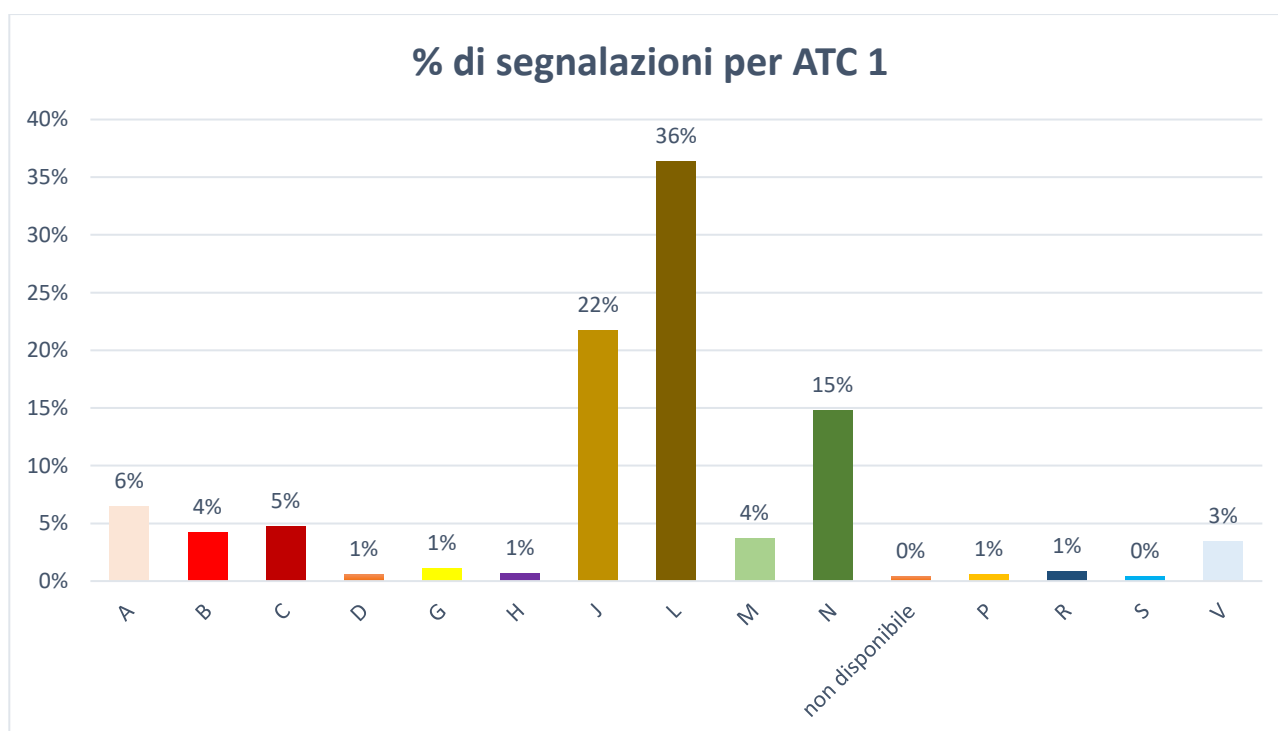


I principi attivi maggiormente segnalati nell'anno (esclusi i vaccini) sono stati: il Paclitaxel (n.115, di cui il 38% gravi), l'Adalimumab (n.78, di cui 14% gravi), l'associazione Amoxicillina e Acido Clavulanico (n.72, di cui il 67% gravi). Al quarto e quinto posto vi sono rispettivamente il Letrozolo (n.61, di cui il 15% gravi) e il Palbociclib (n.57, di cui il 79% gravi).

Nella **Tabella A** in Appendice viene riportato il numero di volte in cui ciascun farmaco (esclusi i vaccini) è stato segnalato come sospetto nell'anno 2020.

Analizzando le segnalazioni per raggruppamento dei farmaci secondo la classificazione ATC primo livello, in analogia a quanto osservato negli anni precedenti, il maggior numero di segnalazioni è relativo ai farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J – che comprende i vaccini), gli antineoplastici e gli immunomodulatori (ATC L), **Figura 20**.

Figura 20: distribuzione per ATC di I livello dei farmaci riportati come sospetti



Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione

Nell'anno 2020, le segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione sono state 336, pari al 12% sul totale delle schede inserite in RNF nell'anno in analisi e pari a un tasso di 1,67 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate su un totale di 2.0151.574 dosi vaccinali somministrate.

Le segnalazioni di eventi avversi a vaccino riguardano soggetti di età compresa tra 0 e 2 anni (194 segnalazioni, 58% sul totale delle schede da vaccino) che, insieme alle 55 segnalazioni raccolte per la fascia tra 2-14 anni e alle 12 segnalazioni negli adolescenti, ammontano a 261 segnalazioni complessive nei soggetti da 0 a 17 anni.

Quarantacinque (45) schede riguardano soggetti adulti e 29 gli anziani; in una scheda, invece, non è stata specificata l'età del paziente che ha manifestato la sospetta reazione avversa.

Le segnalazioni classificate come gravi sono state 76 (pari al 23% sul totale delle schede da vaccino) e pari a un tasso dello 0.38 ogni 10.000 dosi somministrate.

Delle 76 segnalazioni gravi è stato valutato il nesso di causalità tra l'evento avverso e il vaccino, il quale è risultato correlabile in più del 50% dei casi (48) (figura 17).

I casi correlabili riguardano prevalentemente (segnalati un numero di volte ≥ 5) eventi quali: piressia/iperpiressia, vomito, orticaria, convulsione febbrile.

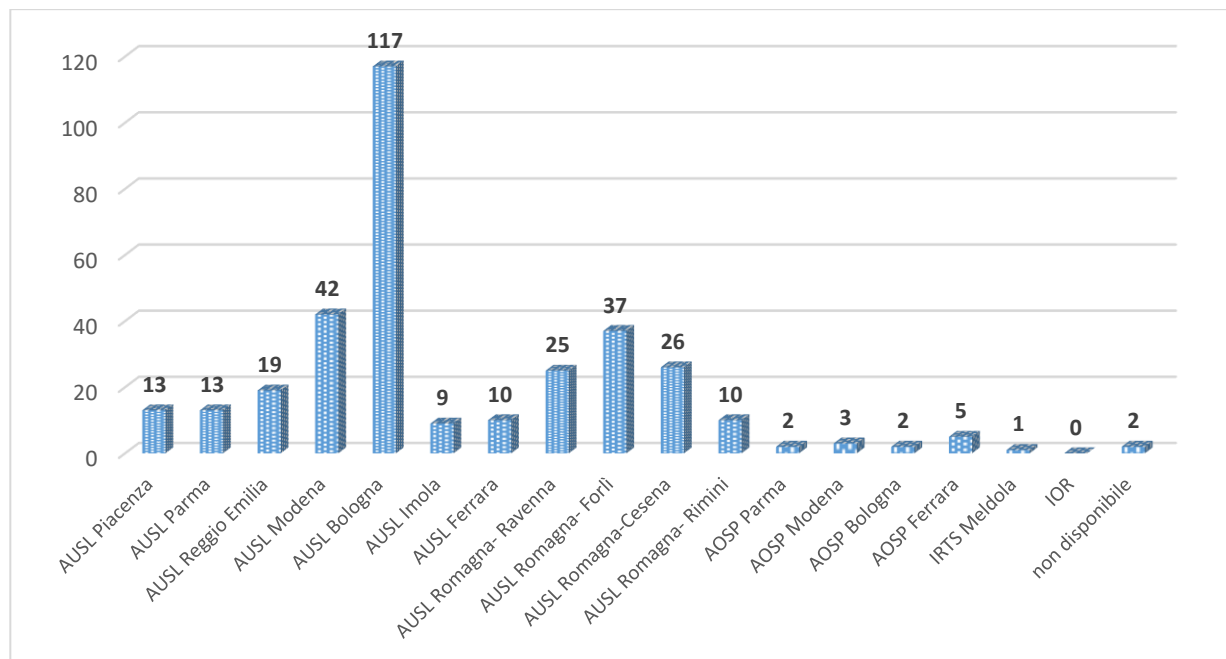
Le piressie/iperpiressie classificate come gravi e correlabili alla vaccinazione sono state 22 in totale, di cui in solo due casi l'esito riportato è stato *non ancora guarito* al momento della segnalazione mentre negli altri casi, fatta eccezione per una scheda in cui non è stato riportato l'esito, l'evento si è sempre risolto.

Le convulsioni febbrili (che comprendono le crisi convulsive associate a febbre) classificate come gravi e correlabili alla vaccinazione sono state 5 in totale; l'evento si è sempre risolto.

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni di AEFI tra le varie provincie della regione (figura 21) è emerso un picco nel territorio dell'Azienda USL di Bologna (pari al 35%) seguito dall'AUSL di Modena.

Nel 2020 è stato avviato in regione Emilia-Romagna un progetto multiregionale di FV-attiva riguardante i vaccini in una coorte di bambini fino ai 2 anni di età con l'obiettivo di aumentare ulteriormente la sensibilizzazione sia degli operatori sanitari sia dei cittadini alla segnalazione di eventi avversi.

Figura 21. Numero di segnalazioni da vaccino - distribuzione per Struttura sanitaria



Tra i vaccini, il più frequentemente segnalato risulta il meningococco B vaccino multicomponente, seguito da quello anti-rotavirus, dal vaccino esavalente e dallo pneumococcico polisaccaridico coniugato (13-valente, adsorbito). **(Tabella 4)**

Tabella 4: Vaccini maggiormente segnalati in Emilia-Romagna nel 2020 con almeno 10 segnalazioni

Vaccini	N. Segnalazioni vaccini	% gravi
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	83	22%
VACCINO ROTAVIRUS	72	17%
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	60	18%
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	54	17%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	33	36%
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	24	46%
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	21	29%
VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	20	25%

VACCINO PNEUMOCOCCICO	19	11%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	14	29%

Si riporta, di seguito, un estratto del calendario vaccinale regionale.

CALENDARIO VACCINALE⁵

VACCINAZIONI NEI BAMBINI DA ZERO A 6 ANNI

VACCINAZIONI OBBLIGATORIE:

- **Anti-difterica:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-poliomielite:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-tetanica:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-epatite virale B:** 3 dosi nel primo anno di vita (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-pertosse:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-Haemophilus influenzae tipo b:** 3 dosi nel primo anno di vita (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-varicella:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2017)
- **Anti-morbillo:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-parotite:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-rosolia:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)

VACCINAZIONI RACCOMANDATE:

- **Anti-meningococcica B:** 3 o 4 dosi nel primo anno di vita, a seconda del mese di somministrazione della prima dose (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2017)
- **Anti-rotavirus:** 2 o 3 dosi nel primo anno di vita, a seconda del tipo di vaccino (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2017)
- **Anti-pneumococcica:** 3 dosi nel primo anno di vita (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2012)
- **Anti-meningococcica C:** 1° dose nel secondo anno di vita (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2012).

VACCINAZIONI NEGLI ADOLESCENTI:

- **Anti-difterica:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-poliomielite:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-tetanica:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-pertosse:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-HPV** per le ragazze e i ragazzi (2 dosi nel corso del 12° anno di vita)
- **Anti-meningococcica** tetravalente ACWY135 (1 dose).

VACCINAZIONI NEGLI ADULTI:

- **Anti-pneumococcica** negli over 65
- **Anti-zoster** negli over 65
- **Anti-influenzale** per tutte le persone oltre i 64 anni.

⁵ Calendario vaccinale:

<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4829&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

Di seguito un focus sugli eventi avversi di maggiore rilevanza manifestati nei soggetti da 0 a 6 anni, negli adolescenti e negli adulti.

Vaccino esavalente

Il vaccino con il maggior numero di segnalazioni è stato l'**esavalente** (60 segnalazioni) di cui 11 gravi, riportanti come esito risoluzione della ADR (9) o miglioramento (1) e esito non disponibile (1). Solo 7 segnalazioni sono risultate correlabili. Tasso di segnalazione pari a 6.75 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0.79 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino esavalente sono stati: convulsione febbrile, appetito ridotto, ipotonia, oliguria, orticaria, pianto, piressia, rifiuto del cibo.

Come da calendario vaccinale regionale (anno 2019), il vaccino esavalente viene somministrato al 3° -5° e 11° mese dalla nascita insieme al vaccino **pneumococcico coniugato 13-valente** nella stessa seduta vaccinale e gli eventi avversi segnalati sono generalmente attribuiti, indistintamente, ai due vaccini co-somministrati.

Vaccino pneumococcico

In Italia sono disponibili due tipologie di vaccini anti-pneumococcici: i vaccini coniugati (10- valente e 13-valente) e i vaccini polisaccaridici (23-valente).

Nel 2020 sono state inserite complessivamente 78 segnalazioni di sospette reazioni avverse a tutti i vaccini anti- pneumococcici, in riduzione rispetto al 2019.

Per il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sono state raccolte 54 segnalazioni di cui 9 gravi con esito di risoluzione della ADR (7) o miglioramento (1) ed esito non disponibile (1) e di queste 4 correlabili. Tasso di segnalazione pari a 2,84 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,21 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili (4 schede) sono: appetito ridotto, disturbo del movimento oculare, piressia/iperpiressia, oliguria, orticaria, pianto, rifiuto di cibo.

Vaccino MPRV

Le segnalazioni relative al vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia/varicella** sono state 33 in totale di cui 12 gravi con esito di risoluzione completa (10), miglioramento (1) e una con esito non disponibile e di queste 9 sono correlabili. Tasso di segnalazione

pari a 7,83 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 2,14 casi ogni 10.000 dosi.

Tra le segnalazioni gravi e correlabili gli eventi riportati sono stati principalmente riportati: piressia/iperpiressia (8), convulsione febbrile (2), eruzione cutanea (2).

Vaccino MPR

Il vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia** ha fatto registrare 14 segnalazioni di cui 4 gravi. Tre segnalazioni riportano come esito non ancora guarito e una risoluzione completa e di queste 2 correlabili. Tasso di segnalazione pari a 5,53 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,79 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino MPR (2) sono stati: convulsioni febbrili, piressia, artralgia, mialgia, neutropenia.

Vaccino Varicella

Le segnalazioni relative al vaccino contro la sola **varicella** sono state 4 con un tasso di segnalazione generale di 2,29 ogni 10.000 dosi somministrate; nessun caso riportato come grave; come esito: risoluzione completa della ADR (3) e esito è non disponibile (1).

Vaccino MenB

Le segnalazioni registrate nella RNF per il vaccino contro il **meningococco B** sono state in totale 83, di cui 18 gravi e di queste 12 correlabili. Tasso di segnalazione pari a 8,19 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico per reazioni gravi e correlabili di 1,18 casi ogni 10.000 dosi.

Tali casi si sono risolti completamente (13), con miglioramento (4) e in un solo caso l'evento non era ancora risolto al momento della segnalazione.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino antimeningococco B sono principalmente: crisi convulsiva, vomito (4), piressia (5), ipotonia (2), pallore (2).

Vaccino Rotavirus

Nell'anno 2020 sono state registrate 72 segnalazioni legate a **rotavirus**, di cui 12 gravi e di queste 9 correlabili. Tasso di segnalazione pari a 11,55 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico per reazioni gravi e correlabili pari a 1,44 ogni 10.000 dosi. Tali casi: si sono risolti completamente (9); miglioramento (1); un solo caso l'evento non era ancora risolto al momento della segnalazione; in una segnalazione l'esito è non disponibile.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino rotavirus sono stati principalmente: dolore addominale (2), pianto (2), piressia (2), vomito (2).

Vaccino meningococcico-ACWY135

Le segnalazioni relative al vaccino meningococcico -ACWY135 sono state 24, di cui 11 classificate come gravi e di queste 9 valutate correlabili. Tasso di segnalazione pari a 4,12 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico per reazioni gravi e correlabili di 1,55 casi ogni 10.000 dosi. Tali casi si sono risolti completamente (7) e in tre casi l'esito è non disponibile.

Gli eventi riportati come gravi e correlabili sono principalmente: iperpiressia (3), convulsione febbrile (2), piressia (2).

Vaccino HPV

Le segnalazioni da vaccino contro l'infezione da Papilloma Virus Umano (**HPV**) registrate nel 2020 sono state 6 (tutte per il nono-valente); tre segnalazioni da nonavalente classificate come gravi e di queste solo una valutata come correlabile. Tasso di segnalazione pari a 1,09 casi su 10.000 dosi; tasso di segnalazione specifico per reazioni gravi e correlabili pari a 0,18 casi ogni 10.000 dosi. Tali casi si sono risolti completamente (2) e uno riporta come esito miglioramento (1).

Gli eventi riportati come gravi e correlabili (2) sono: lingua tumefatta, orticaria, prurito, tumefazione.

Vaccini antinfluenzali

Nella stagione 2020-21 su 1.159.222 persone vaccinate, sono stati segnalati 28 sospetti eventi avversi da vaccino, corrispondenti a un tasso di 0,24 per 10.000 dosi somministrate: 18 segnalazioni sono risultate non gravi (tutte dopo vaccino split quadrivalente).

Delle 10 schede di segnalazione gravi, 4 hanno riguardato il vaccino adiuvato con MF59 e 6 il vaccino split quadrivalente.

In seguito a valutazione del nesso di causalità 2 sono risultate non correlabili, 3 indeterminate, 4 correlabili e 1 inclassificabile.

Le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni

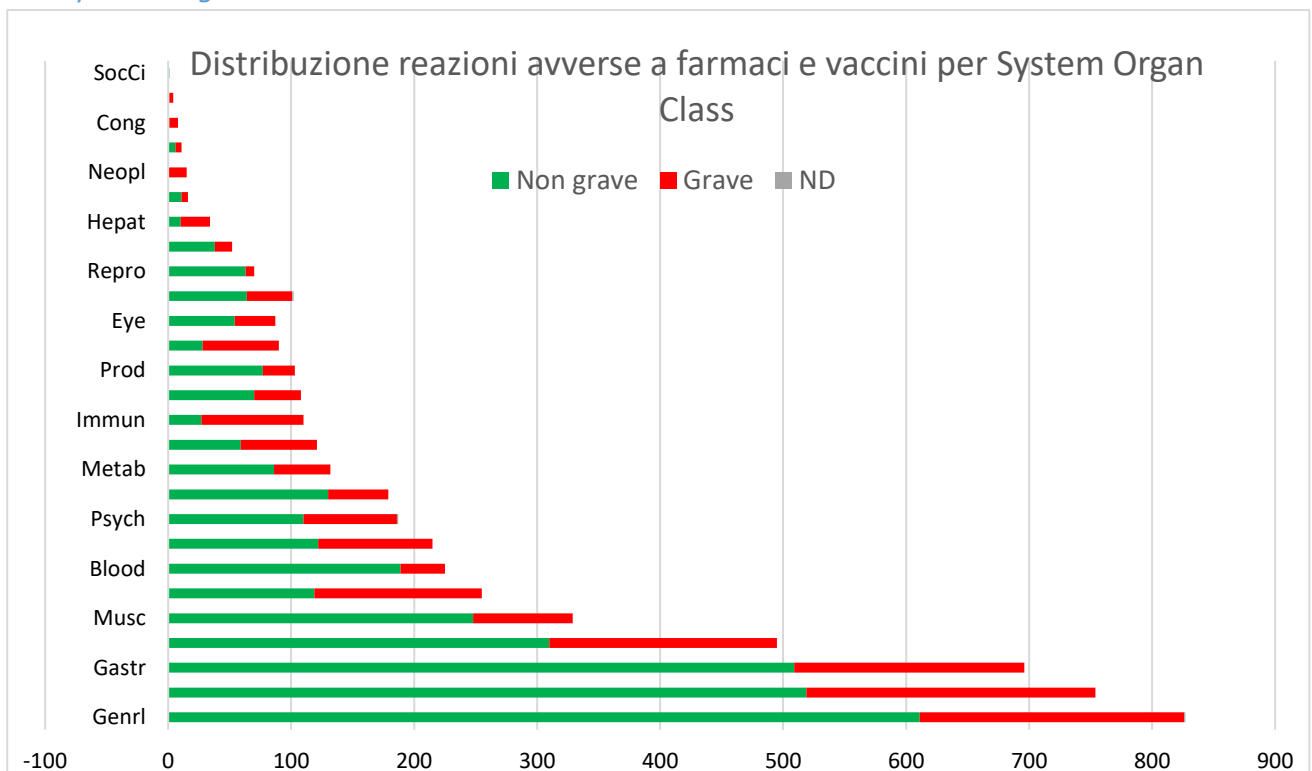
La **Figura 22** riporta la distribuzione di tutte le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni, raggruppate per *System Organ Class* – SOC (I livello gerarchico della terminologia MedDRA⁶).

Le reazioni avverse più frequenti, come riscontrato anche negli anni precedenti, coinvolgono le seguenti SOC:

- “patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (n. 827) riconducibili soprattutto a piressia, astenia, malessere;
- “patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (n.754, legate prevalentemente a prurito, orticaria, eritema;
- “patologie gastrointestinali” (n. 696), di cui le ADR più frequenti sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale;
- “patologie del sistema nervoso” (n. 495), riferite soprattutto a cefalea, parestesia, sonnolenza, tremore, capogiro.

•

Figura 22: Distribuzione del numero di ADR gravi e non gravi secondo la classificazione per System Organ Class



⁶ MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities: dizionario medico utilizzato anche per la codifica delle reazioni avverse descritte in una segnalazione di reazione avversa a farmaco o a vaccino.

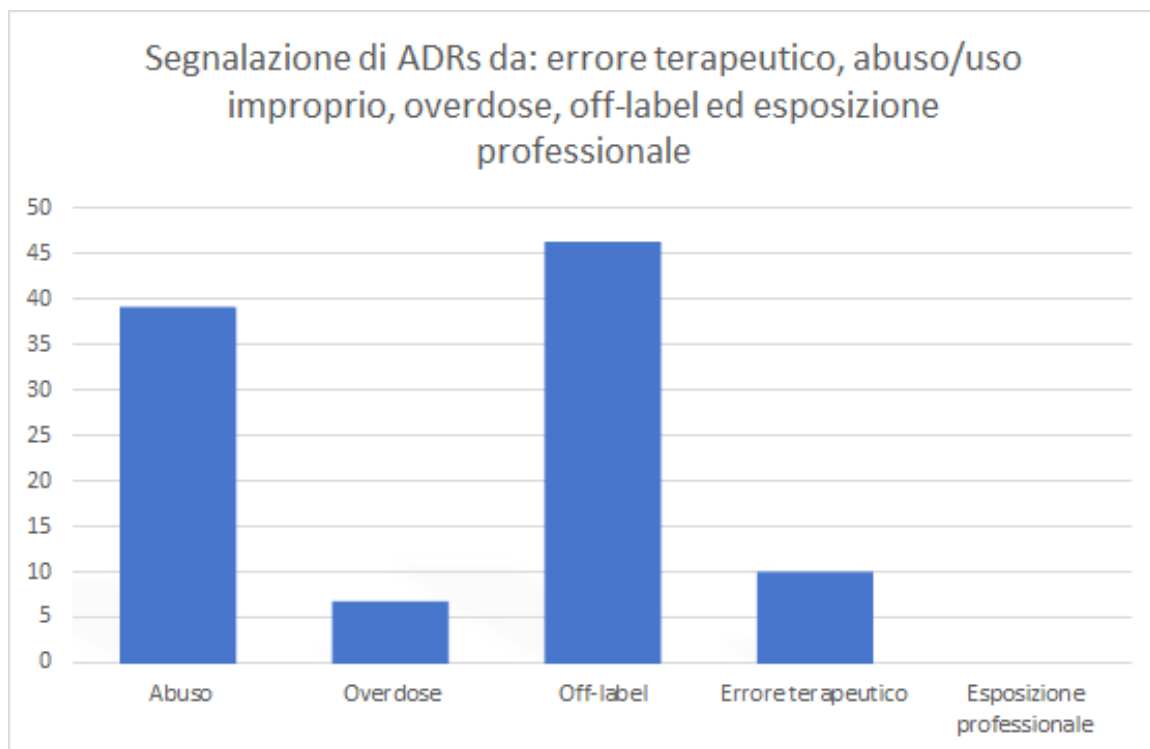
Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale

La Direttiva Europea 2010/84/EU definisce una sospetta reazione avversa "qualsiasi effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" comprendendo anche i casi di abuso/misuso, uso *off-label*, overdose ed esposizione occupazionale.

Conseguentemente, anche in Italia, a partire dal 2013, le schede di segnalazione contengono una specifica sezione in cui il segnalatore può riportare se la reazione avversa è dovuta ad interazione farmacologica, abuso/misuso, uso *off-label*, errore terapeutico, *overdose* o esposizione occupazionale.

Nella **figura 23** è riportata la distribuzione delle segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso/misuso, uso *off-label*, sovradosaggio ed esposizione professionale. Le segnalazioni totali per l'anno 2020 relative alla regione Emilia-Romagna nella RNF sono 2.849, di queste 10 (0,4%) sono segnalazioni di ADR da errore terapeutico, 39 (1,37%) da abuso/uso improprio, 7 di overdose (0,25%), 46 (1,61%) da uso *off-label*. Nessuna scheda è dovuta a segnalazioni di ADR da esposizione professionale.

Figura 23: Distribuzione del numero di segnalazioni di ADRs anno 2020 da errore terapeutico, abuso, uso *off-label*, sovradosaggio e esposizione professionale



I casi di errore terapeutico segnalati nel 2020 in Emilia-Romagna sono stati 10, pari allo 0,4% del totale delle segnalazioni inserite nella RNF.

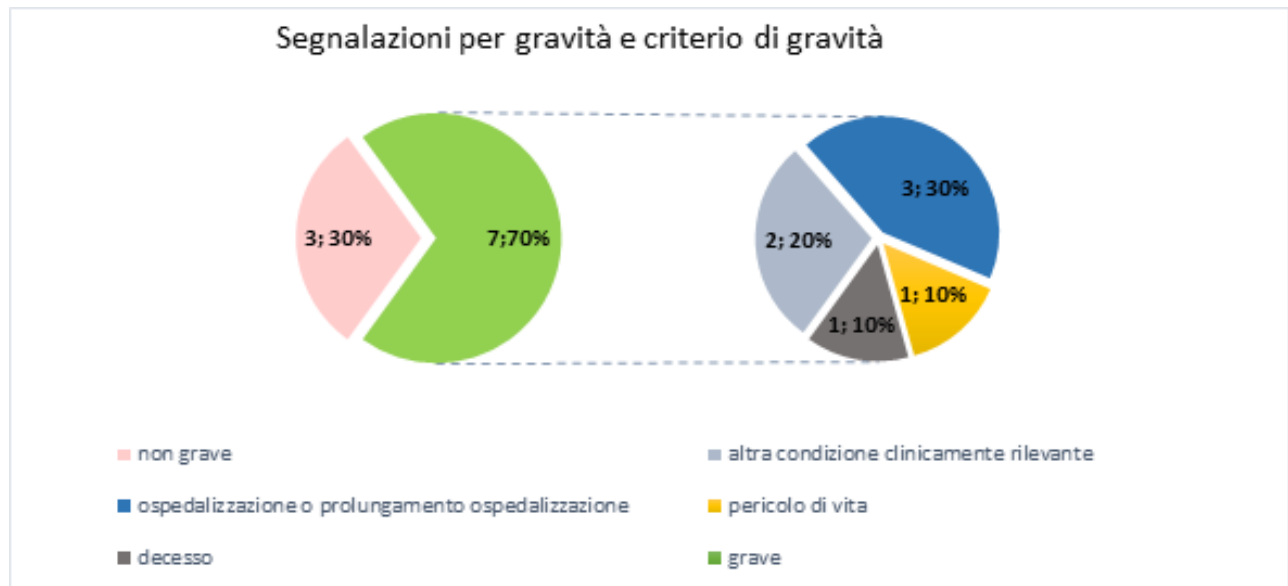
In base alla Normativa (GVP Annex I-Definitions) e alla precisazione contenuta nella stessa GVP modulo VI Rev 2 si può definire errore terapeutico qualsiasi impiego non intenzionale e inappropriato di un medicinale (cioè non in accordo con le condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio) che può riguardare ogni fase del processo di gestione del farmaco, dalla prescrizione alla somministrazione.

Nel 2020 le segnalazioni da errore terapeutico inserite correttamente nella RNF, riportando sia il *Preferred Term* relativo all'errore con la reazione avversa verificata sia la specifica nel relativo campo strutturato, sono state il 32% sul totale delle segnalazioni da errore terapeutico.

Come mostrato in **figura 24**, tra le segnalazioni di sospetta ADR da errore terapeutico, 3 sono state classificate come non gravi, mentre 7 (il 70%) sono risultate gravi in seguito a sospette reazioni avverse che hanno determinato ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (3), condizione clinica rilevante (2), pericolo di vita (1) e decesso (1).

Due segnalazioni tra quelle analizzate riguardano la stessa paziente alla quale è stato somministrato lo stesso farmaco in due diversi momenti: nella prima somministrazione ha manifestato una reazione allergica tale da porre la paziente in pericolo di vita mentre la seconda somministrazione ne ha causato il decesso. Tale caso è stato oggetto di specifico Evento sentinella.

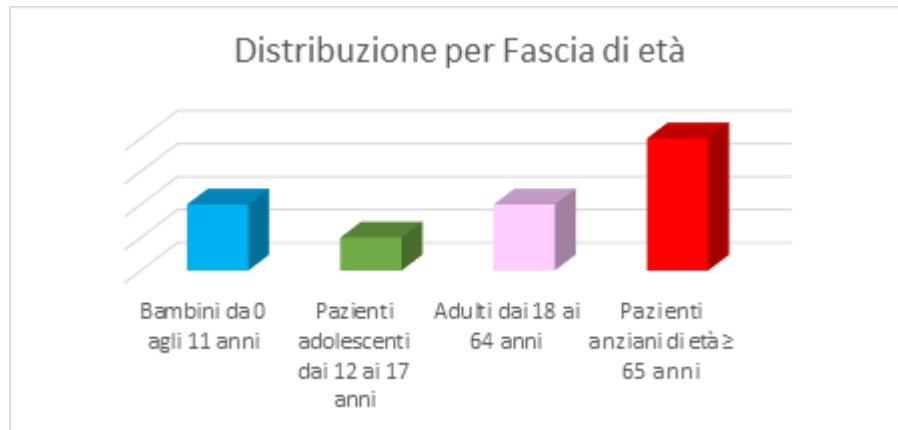
Figura 24: Distribuzione del numero di ADR gravi e non gravi da Errore terapeutico



In relazione agli esiti: 5 schede ADR hanno riportato come esito il miglioramento, 2 risoluzione completa, mentre per 2 schede l'esito non è risultato disponibile.

Nell'anno 2020, nella regione Emilia-Romagna, la maggior parte delle segnalazioni in oggetto ha riguardato pazienti anziani di età ≥ 65 anni (44%), adulti dai 18 ai 64 anni (22%), pazienti adolescenti dai 12 ai 17 anni (11%) e bambini da 0 agli 11 anni (22%).

Figura 25: Distribuzione per fascia di età del numero di ADR da Errore terapeutico



La maggior parte di questi eventi si è verificato in ambito domestico, due in ambito ospedaliero che riguardavano la stessa paziente e uno in una struttura residenziale.

Focus sui farmaci LASA (“Look-Alike/Sound-Alike”)

La sicurezza nell’uso dei farmaci, quale componente essenziale della qualità dell’assistenza, è un obiettivo di primaria importanza nell’attività sanitaria e rappresenta un elemento fortemente caratterizzante le azioni della nostra Regione.

Nella Regione Emilia-Romagna, da anni, il Gruppo regionale Rischio Clinico da farmaci e il Centro Regionale di Farmacovigilanza cooperano ponendo particolare attenzione sulla sicurezza relativa all’uso dei farmaci.

Nell’ambito delle strategie per la promozione della sicurezza, un forte interesse è rivolto alla prevenzione degli eventi avversi a farmaci dovuti ad errori in corso di terapia farmacologica.

Nel tempo sono state recepite tutte le Raccomandazioni ministeriali inerenti la gestione del farmaco, e in particolare: la **Raccomandazione ministeriale n.7** - Marzo 2008 (*Raccomandazione Per La Prevenzione Della Morte, Coma O Grave Danno Derivati Da Errori In Terapia Farmacologica*), la **Raccomandazione ministeriale n.12** - Agosto 2010 (*Raccomandazione Per La Prevenzione Degli Errori In Terapia Con Farmaci "Look-Alike/Sound-Alike"*) e la **Raccomandazione n.14** - Ottobre 2021 (*Raccomandazione Per La Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici*) che rappresentano strumenti a supporto degli operatori delle strutture sanitarie coinvolti, a vario titolo, nel processo di gestione del farmaco. Le raccomandazioni hanno il fine di promuovere azioni volte a minimizzare il rischio di insorgenza di eventi avversi e di eventi sentinella causati da un percorso non corretto nella gestione dei farmaci.

Tali Raccomandazioni sono state contestualizzate in vari documenti e fra questi:

- *"Linee di indirizzo per una corretta gestione clinica dei farmaci" – documento principalmente rivolto alle Strutture del Servizio Sanitario Regionale;*
- *"Linee di indirizzo per la gestione in sicurezza dei farmaci e di altri prodotti terapeutici nelle case-residenza per anziani (CRA)", di ambito territoriale;*
- *"Linee di indirizzo per la gestione clinica dei farmaci negli istituti penitenziari".*

Nei documenti regionali citati, vengono fornite anche indicazioni per la gestione dei farmaci **LASA** nelle diverse fasi del percorso del farmaco, sottolineando le specificità legate ai diversi contesti, di seguito sintetizzate:

- approvvigionamento e gestione
 - nella stesura dei capitolati è opportuno prevedere requisiti di sicurezza dei farmaci che consentano di limitare, per quanto possibile, l'acquisizione di prodotti che, per confezionamento, grafica e denominazione simili possano favorire lo scambio;
 - elaborare – da parte della Farmacia ospedaliera - una lista dei farmaci in uso a livello locale, condivisa tra AO e Farmacia, purché sia aggiornata periodicamente;
 - tale lista deve essere messa a disposizione degli Istituti penitenziari, delle UO e delle CRA e deve contenere indicazioni per principio attivo e per nome commerciale dei farmaci sostituibili a parità di principio attivo, dosaggio e forma farmaceutica;
- conservazione
 - limitare la presenza di più dosaggi di uno stesso principio attivo in particolare nell'ambito delle categorie di farmaci per evitare il rischio di confondimento;
 - disporre i farmaci simili per confezionamento e/o nome separatamente oppure evidenziare la somiglianza utilizzando metodi e strumenti (es. contrassegni supplementari, codici colore, "allerte") omogenei a livello Aziendale sia in reparto sia negli ambulatori, in modo che venga facilitata la corretta identificazione delle confezioni che potrebbero indurre lo scambio di farmaci;
- prescrizione
 - la prescrizione verbale/telefonica deve essere evitata; nei casi eccezionali in cui sia ammessa è necessario che l'operatore (medico prescrittore e successivamente il somministratore) ripeta chiaramente o scandisca lettera per lettera il nome del farmaco/principio attivo ed il dosaggio, anche in relazione al fatto che alcuni farmaci hanno nomi commerciali simili e sono pertanto confondibili;
 - preferire la scrittura in stampatello, soprattutto se non è presente la prescrizione informatizzata;
- somministrazione

- verificare puntualmente nella preparazione di un farmaco LASA la corrispondenza tra quanto prelevato dall'armadio e quanto prescritto (prodotto, dosaggio, via di somministrazione).

Nell'ambito del monitoraggio dell'implementazione delle Raccomandazioni ministeriali sulla sicurezza nella gestione del farmaco, la Regione Emilia-Romagna ha svolto nel tempo indagini conoscitive presso le Strutture del Servizio sanitario regionale per focalizzare l'attenzione su alcuni item di particolare interesse. Gli approfondimenti sono stati svolti attraverso la somministrazione di questionari che hanno portato ai seguenti principali risultati:

- elaborazione da parte della Regione di specifici requisiti a supporto della gestione informatizzata della prescrizione farmacologica, possibilmente integrata con applicativi della cartella clinica e della somministrazione;
- promuovere la presenza di *Allerte o Contrassegni Supplementari e/o Codici Colore* nella conservazione dei farmaci LASA;
- promuovere l'adozione di *Liste di Farmaci LASA* di reparto;
- richiedere la realizzazione di *percorsi di Formazione periodica*.

Analisi dei segnali di sicurezza

Nel corso del 2020, sono proseguite le attività di collaborazione con AIFA per le analisi dei segnali di sicurezza dei farmaci e dei vaccini relativamente alle categorie di competenza del CRFV Emilia-Romagna (farmaci ATC Cardiovascolare e vaccini anti-meningococco B).

L'attività di analisi fonda su valutazioni semestrali delle coppie farmaco-reazione segnalate allo scopo di individuarne la notorietà secondo scheda tecnica del prodotto, la plausibilità biologica alla luce delle evidenze scientifiche, la frequenza e la disproporzionalità statistica attraverso il calcolo del rapporto di probabilità di segnalazione (Reporting Odds Ratio, ROR).

La probabilità che un evento accada vs la probabilità che un evento non accada si definisce "odds"; in farmacovigilanza, l'Odds Ratio è il rapporto tra la probabilità di insorgenza di un evento, in un gruppo di soggetti esposti al farmaco rispetto alla probabilità di insorgenza dello stesso evento in un gruppo di soggetti non esposti al farmaco oggetto di studio.

Il valore di ROR si calcola utilizzando una Tabella 2X2 come quella riportata di seguito:

	n° casi con reazione avversa oggetto di analisi- approfondimenti	n° di casi con tutte le altre reazioni avverse
Farmaco in studio	A	C
Tutti gli altri farmaci	B	D

A) soggetti (n) esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali è stata segnalata la reazione X;

B) soggetti (n) esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali sono state segnalate reazioni avverse diverse da X;

C) soggetti (n) esposti a farmaci diversi dal farmaco in studio per i quali è stata segnalata la reazione X;

D) soggetti (n) esposti a farmaci diversi da quello oggetto di analisi e per i quali sono state segnalate reazioni avverse diverse da X. $ROR = (A/B)/(C/D)$

Se statisticamente significativo, un risultato di ROR superiore a 1 può suggerire la presenza di un segnale e di conseguenza la coppia farmaco-reazione avversa sarà meritevole di approfondimenti.

Il ROR non è l'unico modello utile a identificare segnali, tuttavia per la sua semplicità e performance, è attualmente lo strumento di calcolo principalmente utilizzato in EVDAS (*Eudravigilance Data Analysis System*), lo strumento che supporta l'analisi dei dati raccolti in Eudravigilance con un particolare focus sul *Signal Detection*.

Dalle analisi effettuate sui medicinali di competenza del CRFV Emilia-Romagna non sono emersi, nel corso del 2020, potenziali segnali di sicurezza.

Note informative importanti

Il CRFV collabora con AIFA alla diffusione di comunicazioni agli operatori sanitari relative alle nuove informazioni di sicurezza (Note Informative Importanti, Comunicati EMA, ecc), pubblicate sul sito: <https://www.aifa.gov.it/sicurezza-dei-farmaci>.

Le "Note informative importanti" divulgate da AIFA sono informazioni in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo alla sicurezza d'uso che permettono un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari.

Nel corso del 2020 sono state pubblicate 31 Note Informative Importanti aventi come oggetto raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, a particolari precauzioni di impiego, al monitoraggio di specifiche reazioni avverse o a specifiche informazioni sulla fornitura.

Progetti di farmacovigilanza attiva Emilia-Romagna

La farmacovigilanza attiva non si limita soltanto a una semplice attività di segnalazione, ma realizza un monitoraggio approfondito degli eventi avversi, analizzando particolari categorie di soggetti a rischio per età e/o condizione clinica, intercettando le eventuali ADR. Tale monitoraggio si esplica tramite attività programmate all'interno di specifici progetti, corredati da obiettivi, materiali e metodi, indicatori di monitoraggio, che promuovono l'ottenimento di dati più accurati e completi rispetto a quelli che disponibili nell'ambito della FV spontanea, utili nel migliorare la conoscenza e il controllo delle reazioni avverse riferite a specifici farmaci o popolazioni di cittadini.

In particolare, la deliberazione di Giunta regionale n. 1027/2020 assegna e concede alle Aziende Sanitarie un finanziamento, di cui all'Accordo Stato Regioni del 30/3/2017, per lo sviluppo dei progetti multiregionali **(tabella 6)** mentre la deliberazione di Giunta regionale n.1556/2020 assegna e concede alle Aziende Sanitarie un finanziamento per lo sviluppo dei progetti regionali **(tabella 5)**.

Nel corso del 2020, pertanto, sono avviati i lavori inerenti ai progetti biennali di FV attiva - sia di livello regionale sia multiregionale - finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014.

I progetti mettono in rilievo la partecipazione a livello locale degli operatori sanitari e, oltre agli obiettivi specifici e peculiari di ogni singolo progetto - tra i quali il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, la rilevazione di potenziali interazioni farmacologiche, la prevenzione di ADR potenzialmente evitabili ecc. - hanno come base comune la diffusione della cultura della FV.

Per ciascun progetto i farmacisti facilitatori dedicati svolgono un ruolo chiave nell'intervenire a supporto degli operatori sanitari dei vari setting clinici interessati, nel sensibilizzare e affiancare tali professionisti sanitari nella segnalazione e nell'uso della piattaforma di segnalazione online.

Tabella 5. Progetti di FV-attiva a livello regionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014

Progetti di FV attiva	Obiettivi	Strutture sanitarie aderenti
Regionali		
POEM2 - Progetto multicentrico di farmacovigilanza attiva in oncoematologia	<i>Incentivare la segnalazione spontanea da parte degli operatori sanitari e dei pazienti di sospette ADR in ambito oncologico ed onco-ematologico, con particolare attenzione ai farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Formazione e sensibilizzazione all'uso della segnalazione online. Aggiornamento delle schede di interazione dei farmaci oncologici ed onco-ematologici. Realizzazione di schede di interazione per farmaci oncologici ed onco-ematologici di recente immissione in commercio.</i>	Ausl Piacenza Aosp Parma Aosp Modena Ausl Bologna Ausl Imola Aosp Bologna Aosp Ferrara IRCCS-IRST Meldola Ausl Romagna (Ravenna)
SOFARE: Forme farmaceutiche orali alterate: formazione/informazione agli operatori sanitari e valutazione di potenziali interazioni con altri farmaci e/o alimenti nella popolazione anziana/istituzionalizzata della Regione Emilia-Romagna	<i>Migliorare l'uso appropriato e sicuro di farmaci, rafforzando nei pazienti la consapevolezza delle terapie assunte; favorire l'aderenza alle terapie dando informazioni sulla corretta assunzione. Migliorare l'efficacia e la sicurezza delle cure anche quando si verificano situazioni nelle quali risulta impossibile utilizzare la formulazione integra delle forme farmaceutiche orali solide ed è necessario ricorrere alla loro manipolazione. Favorire l'applicazione della "Raccomandazione Regionale n.4" – "Raccomandazione Ministeriale n° 19 Stimolare la segnalazione di sospette ADR (segnalazioni di qualità). Formare i professionisti (su Progetto, FV, Raccomandazioni sulla sicurezza, Strumenti).</i>	Ausl Piacenza Ausl Parma Ausl Reggio-Emilia Ausl Modena Ausl Bologna Ausl Imola Ausl Ferrara Ausl Romagna (Cesena)
REDEGA- Interventi strutturati di formazione e informazione finalizzati al monitoraggio del profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici utilizzati in ambito REumatologico, DErmatologico e GAstroenterologico	<i>Raccolta sistematica di ADR correlabili all'utilizzo di farmaci biologici per il trattamento di patologie reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche, puntando: all'aumento del numero delle segnalazioni (con inserimento anche delle segnalazioni per switch, inefficacia, interazioni...); al miglioramento qualitativo delle stesse (inteso come accuratezza, congruità e completezza dei dati segnalati).</i>	AUSL Reggio Emilia AOSP e AUSL Modena AOSP Bologna AOSP Ferrara AUSL Romagna (Rimini)

Tabella 6. Progetti di FV-attiva a livello multiregionale finanziati con fondi AIFA 2012-2013-2014

Progetti di FV attiva	Obiettivi	Strutture sanitarie aderenti
Multiregionali		
Farmacovigilanza in ospedale: rete ospedaliera di monitoraggio e prevenzione delle reazioni avverse per la promozione dell'uso sicuro dei farmaci -FARO	Conoscere l'epidemiologia delle ADR che coinvolgono l'ospedale. Migliorare la qualità delle segnalazioni. Monitorare le ADR correlate alle terapie innovative. Monitorare le ADR da: inappropriatezza prescrittiva/mancata aderenza alla terapia.	Coordinamento: Regione Lombardia Aziende partecipanti: AUSL Reggio Emilia AOSP Ferrara AUSL Bologna AOSP Bologna AUSL Romagna Altre Regioni partecipanti: Piemonte e Toscana
Utilizzo dei farmaci nei pazienti pediatrici ospedalizzati e loro sicurezza d'impiego -PAPEOS	Aumentare la sensibilità degli operatori sanitari che operano in ambito pediatrico sul tema della sicurezza nell'utilizzo dei farmaci. Calcolare l'incidenza delle ADR e i casi di errore terapeutico segnalati nei pazienti pediatrici ospedalizzati. Analizzare l'uso dei farmaci, gli aspetti legati alla co-somministrazione con particolare riferimento all'area neonatologica e gli ambiti di uso off-label	Coordinamento: Regione Emilia-Romagna Aziende partecipanti: AUSL Piacenza AOSP Parma AUSL Modena AOSP Ferrara AUSL Bologna AUSL Imola AUSL Romagna Altre Regioni partecipanti: Veneto e Marche
Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino- VIGIFARMACOVAX	Aumentare il coinvolgimento dei cittadini (genitori) nella vaccinazione. Costruire un rapporto di fiducia tra medico vaccinatore e genitore che percepisce l'interesse alla salute del bambino nell'ambito di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse.	Coordinamento: Regione Veneto Progetto da realizzarsi in collaborazione con Servizio di Prevenzione collettiva e Sanità pubblica regionale Aziende partecipanti: AUSL Piacenza AUSL Ferrara AUSL Bologna AUSL Romagna Altre Regioni coinvolte: Piemonte, Lombardia, Liguria, Friuli Venezia-Giulia, Toscana, Marche, Abruzzo, Molise, Campania

La farmacovigilanza nella farmacia dei servizi: il network VIGIRETE	<i>Creare una rete di farmacie territoriali (Vigirete) per aumentare e migliorare la sensibilizzazione e l'educazione della popolazione e dei farmacisti sulla possibilità e sull'importanza della segnalazione spontanea di sospette ADR. Incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni di ADR da parte dei farmacisti territoriali e cittadini</i>	Coordinamento: Regione Veneto Il progetto si svolgerà presso le farmacie convenzionate aderenti
<u>Attività 'CORE'</u> del progetto Valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastro-enterologica ed oncoematologica tramite la costruzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata dei dati, provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e registri clinici (VALORE)	<i>Analisi integrata, in un'unica piattaforma, dei dati provenienti da banche dati amministrative regionali con i dati contenuti in registri clinici esistenti al fine di valutare e confrontare; appropriatezza prescrittiva, effectiveness e safety a breve e lungo termine di farmaci biologici originator e biosimilari in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico in un setting di real world.</i>	Coordinamento: Regione Veneto Regioni partecipanti: Umbria, Emilia-Romagna, Toscana, Puglia, Lazio, Basilicata, Sardegna, Lombardia, Sicilia, Friuli Venezia-Giulia, PA Trentino, Campania, Veneto, Calabria, Marche, Abruzzo Finanziamento a favore dell'Azienda USL di Bologna a copertura delle spese per la realizzazione del progetto da parte della Regione e del Centro Regionale di FarmacoVigilanza

Vaccinovigilanza COVID-19

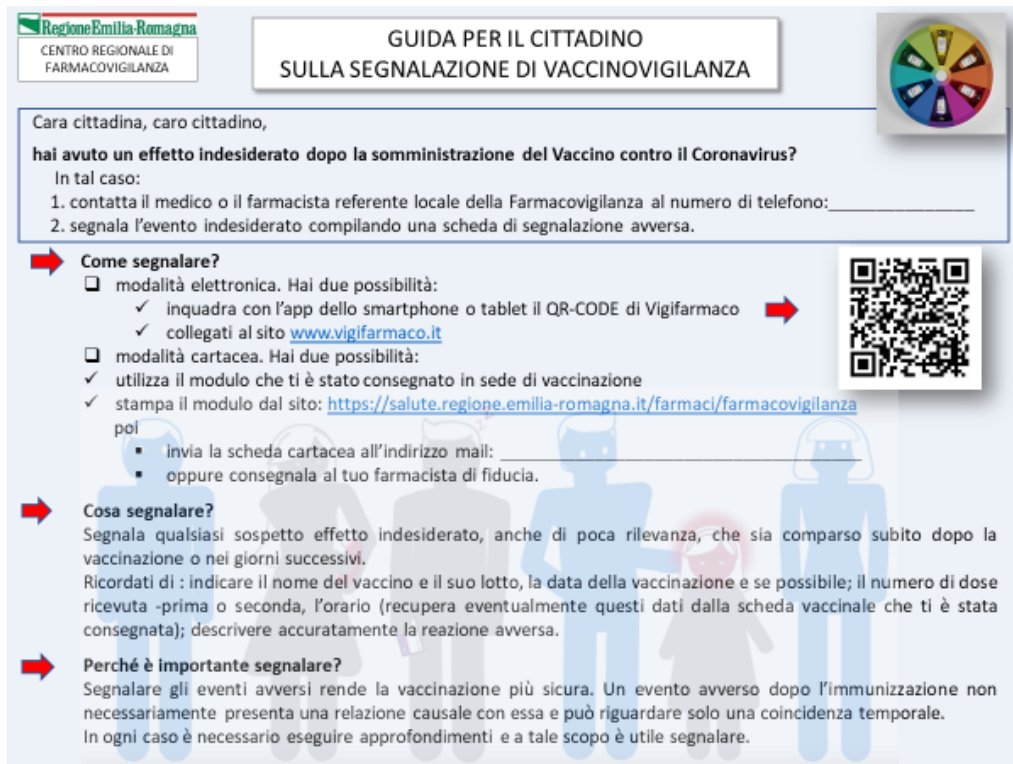
La campagna vaccinale destinata a prevenire la malattia da Sars-Cov-2 (COVID-19) è stata avviata il 27 dicembre 2020 e ha richiesto fin dall'inizio una particolare attenzione alle attività di farmacovigilanza.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha ritenuto utile richiamare all'inizio della campagna vaccinale alcuni elementi di carattere generale della vaccinovigilanza spontanea, fornendo materiale illustrativo da consegnare al cittadino in sede di vaccinazione e una sintesi per l'operatività locale per stimolare la segnalazione.

Si è ritenuto, infatti, utile rendere disponibile una breve *Guida per il cittadino* per stimolare la segnalazione di eventuali eventi avversi emersi a seguito di vaccinazione contro il nuovo Coronavirus, sia in occasione della prima dose sia in particolare dopo la somministrazione delle dosi successive.

In accordo con i Referenti Locali della Farmacovigilanza (RLFV), è stata pertanto predisposta dal CRFV la scheda denominata '*Guida per il cittadino sulla segnalazione di vaccinovigilanza*' (**figura 26**) da consegnare ai vaccinandi in sede di vaccinazione.

Figura 26: '*Guida per il cittadino sulla segnalazione di vaccinovigilanza*'



Regione Emilia-Romagna
CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

**GUIDA PER IL CITTADINO
SULLA SEGNALEZIONE DI VACCINOVIGILANZA**

Cara cittadina, caro cittadino,

hai avuto un effetto indesiderato dopo la somministrazione del Vaccino contro il Coronavirus?

In tal caso:

1. contatta il medico o il farmacista referente locale della Farmacovigilanza al numero di telefono: _____
2. segnala l'evento indesiderato compilando una scheda di segnalazione avversa.

Come segnalare?

- ☐ modalità elettronica. Hai due possibilità:
 - ✓ inquadra con l'app dello smartphone o tablet il QR-CODE di Vigifarmaco
 - ✓ collegati al sito www.vigifarmaco.it
- ☐ modalità cartacea. Hai due possibilità:
 - ✓ utilizza il modulo che ti è stato consegnato in sede di vaccinazione
 - ✓ stampa il modulo dal sito: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/farmacovigilanza> poi
 - invia la scheda cartacea all'indirizzo mail: _____
 - oppure consegnala al tuo farmacista di fiducia.

Cosa segnalare?

Segnala qualsiasi sospetto effetto indesiderato, anche di poca rilevanza, che sia comparso subito dopo la vaccinazione o nei giorni successivi.

Ricordati di: indicare il nome del vaccino e il suo lotto, la data della vaccinazione e se possibile; il numero di dosi ricevuta -prima o seconda-, l'orario (recupera eventualmente questi dati dalla scheda vaccinale che ti è stata consegnata); descrivere accuratamente la reazione avversa.

Perché è importante segnalare?

Segnalare gli eventi avversi rende la vaccinazione più sicura. Un evento avverso dopo l'immunizzazione non necessariamente presenta una relazione causale con essa e può riguardare solo una coincidenza temporale. In ogni caso è necessario eseguire approfondimenti e a tale scopo è utile segnalare.

Conclusione

L'Emilia-Romagna si colloca, nello scenario nazionale, tra le regioni che maggiormente contribuiscono alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, grazie al consolidamento, negli anni, di un sistema di farmacovigilanza robusto ed efficiente, supportato dalla presenza costante di collaboratori dedicati alle attività previste sia presso il CRFV sia presso le Aziende sanitarie e gli IRCCS.

L'importante contributo alla segnalazione da parte dei medici ospedalieri e dei farmacisti ospedalieri è principalmente dovuto al prezioso lavoro di sensibilizzazione svolto dai Referenti locali che si dedicano alle attività concernenti la farmacovigilanza nella pratica quotidiana, coadiuvando i clinici nella rilevazione dei fenomeni che possono sottendere all'insorgenza di reazioni avverse e, conseguentemente, nelle attività di segnalazione.

Dopo alcuni anni di incremento continuo del numero di segnalazioni regionali, nel 2020 si è osservato un calo sensibile delle segnalazioni sia per i farmaci sia per i vaccini. La motivazione, alla base di questo fenomeno, oltre alla conclusione dei progetti FV attiva avviati nell'anno 2019, anche l'arrivo della pandemia COVID-19 che ha richiesto una profonda rimodulazione delle attività nel fronteggiare la profonda crisi sanitaria. È nell'anno 2021 che l'importanza della Farmacovigilanza è stata particolarmente sottolineata come strumento che permette di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci, in particolare dei vaccini, al fine di assicurare in modo continuo la valutazione del rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

APPENDICE

TABELLA A - FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Farmaco	Numero segnalazioni	Segn. Gravi (%)
1	PACLITAXEL	115	38%
2	ADALIMUMAB	78	14%
3	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	72	67%
4	LETROZOLO	61	15%
5	PALBOCICLIB	57	79%
6	ANASTROZOLO	41	12%
7	GEMCITABINA	40	33%
8	QUETIAPINA	36	19%
9	ETANERCEPT	31	23%
10	IOPAMIDOLO	31	10%
11	CARBOPLATINO	30	50%
12	ROPINIROLO	30	17%
13	EMPAGLIFLOZIN	28	11%
14	ENOXAPARINA	28	46%
15	OXALIPLATINO	28	46%
16	ARIPIRAZOLO	26	8%
17	METFORMINA	26	19%
18	PRAMIPEXOLO	25	24%
19	TRAMADOLO	25	52%
20	TRASTUZUMAB	25	24%
21	INFLIXIMAB	23	30%
22	PEMBROLIZUMAB	23	48%
23	METOTREXATO	22	41%
24	OLANZAPINA	22	9%
25	CAPECITABINA	21	33%
26	IVABRADINA	20	25%
27	AMOXICILLINA	19	53%
28	ATORVASTATINA	19	5%
29	IDROSSICLOROCHINA	19	58%
30	KETOPROFENE	19	79%

TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Vaccino	Numero segnalazioni	Segn. Gravi (%)
1	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	83	22%
2	VACCINO ROTAVIRUS	72	17%
3	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	60	18%
4	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	54	17%
5	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	33	36%
6	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	24	46%
7	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	21	29%
8	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	20	25%
9	VACCINO PNEUMOCOCCICO	19	11%
10	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	14	29%
11	VACCINO INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	7	57%
12	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	6	17%
13	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	6	50%
14	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	5	40%
15	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	4	0%
16	VACCINO VARICELLA VIVO	4	0%
17	ANATOSSINA TETANICA	2	0%
18	LISATO BATTERICO POLIVALENTE	2	0%
19	VACCINO EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	2	0%
20	VACCINO HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	2	0%
21	VACCINO MRNA COVID-19 (MODIFICATO A LIVELLO DEI NUCLEOSIDI)	2	0%
22	VACCINO TIFOIDEO VIVO USO ORALE	2	0%
23	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	1	0%
24	VACCINO EPATITE A	1	0%
25	VACCINO EPATITE B	1	0%
26	VACCINO HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1	0%
27	VACCINO INFLUENZA ADIUVATO CON MF59C.1	1	0%